

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ПРОЯВЛЕНИЕ ВЕНТИЛЯТОРНОЙ РЕАКЦИИ КРЫС ПОРОДЫ WISTAR ПРИ ПРЕДЪЯВЛЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКОГО СТИМУЛА

^{1,2,3}А. Н. Вётош*, ^{1,2}О. С. Алексеева, ^{1,3}А. И. Истомин

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный государственный университет имени П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

Цель научной работы заключалась в исследовании разнонаправленного влияния гипоксических сеансов, предъявленных беременным крысам в разные периоды гестации, на проявление вентиляторной реакции их потомства при дозированной гипоксической гипоксии.

Материалы и методы. Использовали плетизмограф для регистрации дыхательного объема, частоты дыхания и вычисляли минутный объем дыхания интактных крыс (n=77) породы Wistar.

Результаты и их обсуждение. Предъявление гипоксического стимула беременным крысам в определенные дни гестации не влияло на сроки вынашивания плодов массу тела и количество потомков, но изменяло вентиляторную реакцию на гипоксию у родившихся и достигших трехмесячного возраста самцов. Пренатальная гипоксия, предъявленная в середине периода беременности, приводила к уменьшению вентиляторной реакции на недостаток кислорода у потомков, а экспонирование беременных крыс в гипоксических условиях в конце второго триместра повышало вентиляторную реакцию на гипоксию.

Ключевые слова: морская медицина, вентиляторная реакция на гипоксию, гестация, боди-плетизмография

*Контакт: Вётош Александр Николаевич, vjotnn@yahoo.com

© Vjotosh A.N., Alekseeva O.S., Istomin A.I., 2022

THE EFFECT OF PRENATAL HYPOXIA ON THE MANIFESTATION OF THE VENTILATORY REACTION OF WISTAR RATS UPON PRESENTATION OF A HYPOXIC STIMULUS

^{1,2,3}Aleksander N. Vjotosh*, ^{1,2}Olga S. Alexeeva, ^{1,3}Artyom I. Istomin

¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³Lesgaft National State University of Physical Education, Sport, and Health, St. Petersburg, Russia

The aim of the scientific work was to study the multidirectional effect of hypoxic sessions presented to pregnant rats at different periods of gestation on the manifestation of the ventilatory reaction of their offspring with dosed hypoxic hypoxia.

Materials and methods: a plethysmograph were used to record respiratory volume, respiratory rate and calculate the minute volume of respiration of intact rats (n=77) of the Wistar breed.

Results and discussion: presentation of a hypoxic stimulus to pregnant rats on certain days of gestation did not affect the gestation period, body weight and number of offspring, but changed the ventilatory response to hypoxia in males born and reached three months of age. Prenatal hypoxia, presented in the middle of pregnancy, led to a decrease in the ventilatory response to lack of oxygen in the offspring, and exposure of pregnant rats in hypoxic conditions at the end of the second trimester increased the ventilatory response to hypoxia.

Key words: marine medicine, ventilatory reaction to hypoxia, gestation, body-plethysmography

*Contact: Vyotosh Aleksander Nikolaevich, vjotnn@yahoo.com

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вётош А.Н., Алексеева О.С., Истомин А.И. Влияние пренатальной гипоксии на проявление вентиляторной реакции крыс породы Wistar при предъявлении гипоксического стимула // *Морская медицина*. 2022. Т. 8, № 1. С. 89–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-1-89-93>.

Conflict of interest: the authors stated that there was no conflict of interest.

For citation: Vjotosh A.N., Alekseeva O.S., Istomin A.I. The effect of prenatal hypoxia on the manifestation of the ventilatory reaction of Wistar rats upon presentation of a hypoxic stimulus // *Marine Medicine*. 2022. Vol. 8, No. 1. P. 89–93. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-1-89-93>.

Введение. В условиях нормального течения беременности плод испытывает кратковременные периоды снижения кислородоснабжения со стороны материнского организма [1, с. 42; 2, с. 283]. В некоторых случаях эти периоды могут продолжаться до нескольких часов, и это находит отражение в изменениях эмбрионального развития нервной, дыхательной и других физиологических систем будущего ребенка [3, с. 10]. Немногочисленные данные свидетельствуют об изменении вентиляторного ответа на гипоксический стимул под влиянием пренатальной экспозиции в условиях недостатка кислорода [4, с. 679]. Проверка и уточнение особенностей влияния гипоксии плода на различных этапах гестации была проведена на крысах породы Wistar.

Материалы и методы. Исследования проводили на крысах-самцах с массой тела 263 ± 36 г. Возраст экспериментальных животных на момент начала исследования составлял 94 ± 3 дня. Участники экспериментов были разделены на две группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 24 интактных самца, рожденных в виварии ИЭФБ РАН и достигших возраста 3 месяца в условиях стандартного режима и рациона доразвивания. Во 2-ю группу вошли 53 самца, дата зачатия которых контролировалась, а их матери подвергались воздействию пренатальной гипоксии в строго определенных дни гестации. Гипоксический стимул в этом случае беременным самкам предъявляли на 8-й, 11-й и 14-й дни с момента зачатия. В подгруппе 8-го дня гипоксической экспозиции было 12 самцов, 11-го дня — 21, 14-го дня — 20 животных. Всего в опытах участвовали 77 самцов крыс породы Wistar.

Беременные самки для экспозиции в условиях гипоксии помещались в барокамеру объемом 107 л, где обеспечивались нормотермические и нормокапнические условия. Содержание кислорода и диоксида углерода в дыхательной газовой среде (ДГС) контролировалось оксиметром и капнометром фирмы SFAE. В ре-

жиме вымывания азотом концентрация кислорода в ДГС понижалась до $7 \pm 0,2\%$ и поддерживалась на этом уровне порционными добавками кислорода. Гипоксическая экспозиция во всех случаях длилась 180 ± 3 мин. В дальнейшем группы беременных самок, экспонированных в условиях вышеописанной гипоксии, содержались в условиях стандартного рациона и режима до рождения потомства. Крысята содержались вместе с матерями в период молочного вскармливания, а затем отсаживались в отдельные клетки. Методика контролируемого зачатия, контролируемого процесса беременности и выращивания потомства используется в виварии ИЭФБ РАН более 20 лет.

Измерение параметров вентиляторной реакции на гипоксию (ВРГ) проводилось на интактных животных плетизмографическим методом. В день эксперимента крысы помещались в адаптационный герметический бокс объемом 1710 мл на 30 мин перед основной, гипоксической экспозицией. Плетизмограф имел объем 1103 мл и был оснащен пятью клапанами, высокочувствительным датчиком давления воздуха и кислородным сенсором фирмы Figaro.

Каждое животное помещалось в плетизмограф и адаптировалось в нем в течение 5 мин для нормализации индивидуальных вентиляторных характеристик. После этого измерительный объем герметизировался и в нормобарических условиях методом вымывания азотом под контролем кислородного сенсора содержание кислорода в ДГС уменьшалось до нижнего предела компенсируемой гипоксии (12%). После этого в плетизмограф добавляли 2% диоксида углерода для исключения влияния CO_2 на ВРГ.

Далее за счёт потребления животными кислорода из герметичного объема плетизмографа и выделения ими двуокиси углерода в ДГС динамически создавалось «измерительное окно». Концентрация O_2 к 9-й минуте экспозиции составляла $8,2\text{--}6,4\%$, а содержание CO_2 достигало $4,5\text{--}5,7\%$. В этих условиях в течение минуты

проводились измерения частоты дыхания (ЧД) и дыхательного объема (ДО) у интактных крыс. Значение минутного объема дыхания (МОД) рассчитывалось как ЧД×ДО. Статистическая обработка экспериментальных данных включала вычисление средних арифметических значений, средних квадратических отклонений и t-критерия достоверности Стьюдента по стандартным методикам.

Результаты и их обсуждение. В первой серии опытов измеряли в условиях нормоксии значения ЧД, ДО и вычисляли МОД у крыс, не подвергавшихся действию пренатальной гипоксии. Измеренные контрольные данные хорошо соответствуют значениям, полученным ранее нами и другими авторами [5, с. 23; 6, с. 62].

Во второй серии была проведена регистрация тех же параметров у интактных крыс в гипоксических условиях. Эти данные в дальнейшем служили ориентиром для оценки влияния гипоксической нагрузки на беременных самок и их приплод.

В третьей серии регистрировали вентиляторную реакцию на гипоксию у потомков крыс, перенесших кислородное голодание на 8-й день гестации.

В четвертой серии экспериментов измеряли ВРГ крыс, испытавших гипоксическое воздействие на 11-й день внутриутробного развития.

И, наконец, в пятой серии тестировали девятидневных взрослых самцов, получивших гипоксическую нагрузку на организм на 14-й день внутриутробного развития. Результаты измерений представлены в таблице.

от нормоксии к гипоксии. Это означает, что предъявленный животным гипоксический стимул был умеренным и не приводил к активизации всех (последних) резервов вентиляторной системы. Частота дыхания при этом увеличилась на 28,7%. МОД — интегральный показатель активности вентиляторной системы — достоверно увеличился у интактных крыс на 37,1%, что подтверждает наличие отчетливой вентиляторной реакции на гипоксию (ВРГ) в наших экспериментальных условиях [4, с. 679].

Предъявление гипоксического стимула беременным крысам на 8-й день гестации не привело к достоверным изменениям дыхательного объема и МОД у их потомков при гипоксической нагрузке (см. серию 3). Это означает, что 8-й день гестации (возможно весь период беременности до 8-го дня) не является *периодом чувствительности* к действию гипоксического стимула на систему осуществления и регуляции функции вентиляции легких.

Предъявление гипоксического стимула беременным крысам на 11-й день после зачатия достоверно уменьшало ДО и МОД у их потомства (см. результаты 4-й серии). Это означает, что мы обнаружили для крыс породы Wistar *период чувствительности* к действию дозированной гипоксии в середине периода гестации. Как следствие, после такого воздействия у рожденного и повзрослевшего потомства достоверно снижалась вентиляторная реакция на гипоксию. Возможно, снижение ВРГ означает повышение выносливости животных при длительных нагрузках.

Таблица

Параметры вентиляторной реакции крыс на гипоксический стимул

Table

Influence of hypoxic stimulus on rats ventilatory response parameters

Измеряемые параметры	Экспериментальные серии опытов				
	Серия 1. Нормоксия у интактных крыс	Серия 2. Гипоксия у интактных крыс	Серия 3. Гипоксия на 8-й день беременности	Серия 4. Гипоксия на 11-й день беременности	Серия 5. Гипоксия на 14-й день беременности
Дыхательный объем, мл	0,488±0,172	0,521±0,071	0,453±0,105	0,307±0,142	0,562±0,183
Частота дыхания, в минуту	100,0±14,3	128,7±6,5	150,0±10,7	135,2±17,4	148,2±12,6
Минутный объем дыхания, мл/мин	48,8±15,1	66,9±8,0	67,5±9,5	40,6±15,6*	83,0±15,8**

Достоверность различий с данными 2-й группы: * p<0,07; ** p<0,2.

Дыхательный объем у крыс в нашем исследовании достоверно не изменялся при переходе

Предъявление гипоксического стимула беременным крысам на 14-й день после зачатия до-

стоверно увеличивало ЧД и МОД у их отпрысков и, следовательно, усиливало вентиляторную реакцию на гипоксию в целом. Таким образом, 14-й день гестации, или конец второго триместра беременности у крыс, также является *периодом чувствительности* к действию гипоксического стимула на процессы созревания плода. В данном случае это действие имеет противоположный результат, усиливает вентиляторную реакцию на гипоксическую нагрузку. Возможно, это означает более эффективную активизацию резервов организма при кратковременных максимальных и субмаксимальных нагрузках.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали наличие влияния гипоксических сеансов, предъявленных беременным крысам в разные периоды гестации, на проявление вентиляторной реакции их по-

томства при действии дозированной гипоксической гипоксии.

Пренатальное гипоксическое влияние имело разнонаправленный характер. Гипоксическая нагрузка на 11-й день беременности уменьшала вентиляторную реакцию на гипоксию у потомков, достигших трехмесячного возраста. Гипоксическая стимуляция беременных на 14-й день внутриутробного развития увеличивала вентиляторную реакцию на гипоксию у взрослых потомков экспериментальных крыс. Чувствительность плодов к действию гипоксии обусловлена, по нашему мнению, особенностями формирования нейрональной организации дыхательного центра в названные периоды, а закрепление приобретенных особенностей возможно связано с эпигенетическими механизмами закрепления вновь сформировавшихся межнейронных контактов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Чижов А.Я. Влияние стимуляторов и ингибиторов сократительной активности миометрия на напряжение кислорода в тканях матки и плода (экспериментальное исследование) // *Акушерство и гинекология*. 1987. № 1. С. 41–43. Chizhov A.Ya. Vliyanie stimulyatorov i ingibitorov sokratitel'noj aktivnosti miometriya na napryazhenie kisloroda v tkanyah matki i ploda (eksperimental'noe issledovanie) // *Akusherstvo i ginekologiya*. 1987. № 1. S. 41–43. [Chizhov A.Ya. The effect of stimulants and inhibitors of contractile activity of the myometrium on oxygen tension in the tissues of the uterus and fetus (experimental study). *Obstetrics and gynecology*, 1987, No. 1, pp. 41–43 (In Russ.)].
2. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. *Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации*: монография. Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001. 400 с. Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. *Preryvistaya normobaricheskaya gipoksiya v profilaktike, lechenii i rehabilitacii*: monografiya. Ekaterinburg: Ural'skij rabochij, 2001, 400 s. [Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. *Intermittent normobaric hypoxia in prevention, treatment and rehabilitation*: monograph. Yekaterinburg: Publishing house Ural worker, 2001. 400 p. (In Russ.)].
3. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Шишко Т.Т., Тюренков И.Н. Отдаленные последствия перинатальной гипоксии и их возможная фармакологическая коррекция: реакция нервных клеток и синапсов неокортекса // *Морфология*. 2016. Т. 150, № 6. С. 7–12. Otellin V.A., Hozhaj L.I., Shishko T.T., Tyurenkov I.N. Otdalyonnye posledstviya perinatal'noj gipoksii i ih vozmozhnaya farmakologicheskaya korrekciya: reakciya nervnyh kletok i sinapsov neokorteksa // *Morfologiya*. 2016. T. 150, № 6. S. 7–12 [Otellin V.A., Khozhai L.I., Shishko T.T., Tyurenkov I.N. Long-term consequences of perinatal hypoxia and their possible pharmacological correction: the reaction of nerve cells and synapses of the neocortex. *Morphology*, 2016, Vol. 150, No. 6, pp. 7–12 (In Russ.)].
4. Teppema L., Dahan A. The Ventilatory Response to Hypoxia in Mammals: Mechanisms, Measurement, and Analysis // *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, No. 2. P. 675–754. Teppema L., Dahan A. The Ventilatory Response to Hypoxia in Mammals: Mechanisms, Measurement, and Analysis // *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, No. 2. P. 675–754.
5. Вётош А.Н., Алексеева О.С. Физиологические характеристики организма крыс породы Wistar в условиях нарастающего гипоксического стимула // *Патогенез*. 2011. Т. 9, № 3. С. 23. Vyotosh A.N., Alekseeva O.S. Fiziologicheskie harakteristiki organizma krysv porody Wistar v usloviyah narastayushchego gipoksicheskogo stimula // *Patogenez*. 2011. T. 9, № 3. S. 23 [Vjotosh A.N., Alekseeva O.S. Physiological characteristics of the organism of Wistar rats under conditions of increasing hypoxic stimulus. *Pathogenesis*, 2011, Vol. 9, No. 3, p. 23 (In Russ.)].
6. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е. *Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте*: монография. М.: Медицина, 1978. 176 с. Trahtenberg I.M., Sova R.E. *Pokazateli normy u laboratornyh zhivotnyh v toksikologicheskom eksperimente*: monografiya. M.: Medicina, 1978. 176 s. [Trakhtenberg I.M., Sova R.E. *Norm indicators in laboratory animals in a toxicological experiment*: monograph. Moscow: Publishing house Medicine, 1978. 176 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 25.11.2021 г.

Авторский вклад в подготовку статьи:

Вклад в концепцию и план исследования — *А. Н. Вётош*. Вклад в сбор данных — *А. Н. Вётош, О. С. Алексеева, А. И. Истомин*. Вклад в анализ данных и выводы — *А. Н. Вётош, О. С. Алексеева, А. И. Истомин*. Вклад в подготовку рукописи — *А. Н. Вётош*.

Сведения об авторах:

Вётош Александр Николаевич — доктор биологических наук, старший научный сотрудник, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук»; 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург»; 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 35; e-mail: vjotnn@yahoo.com; SPIN код 2436–5282;

Алексеева Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук»; 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: osa72@inbox.ru; ORSID код 0000–0001–5688–347X; SPIN код 4281–3091;

Истомин Артём Игоревич — тренер национальной сборной команды РФ по биатлону, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук»; 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург»; 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 35.