

Л. Е. Беляева, А. Н. Федченко, И. В. Лигецкая, Е. Б. Галинская

УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет", 210023 Витебск, Республика Беларусь

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НУТРИЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕДСТВИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫМ СТРЕССОМ

Введение рыбьего жира, содержащего ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, крысам в условиях моделирования у них хронического непредсказуемого стресса в течение беременности из расчета 60 мг/(кг·сут.) существенным образом снижает процент каннибализма самками своего потомства в течение 10 сут. после рождения, а также способствует уменьшению выраженности нарушений поведения их 3-месячного потомства в тесте "открытое поле", увеличивает время неподвижного контакта их хвоста с источником низко- и среднеинтенсивного теплового излучения и время пребывания потомства на вращающемся валике ротарода, причем большая эффективность рыбьего жира прослеживается у потомства-самок, но не у потомства-самцов. Под влиянием рыбьего жира, вводимого в организм беременных крыс, подвергавшихся хроническому стрессу, наблюдается статистически значимое снижение повышенного артериального давления у потомства, перенесшего пренатальный стресс. Рассматриваются механизмы протективного действия ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире.

Ключевые слова: пренатальный стресс, поведение, болевая чувствительность, физическая выносливость, артериальное давление, рыбий жир.

Воздействие неблагоприятных факторов на организм беременной вызывает у эмбриона и плода ответную реакцию в виде "адаптивного ответа", биологический смысл которого заключается в обеспечении полноценного развития сердца и мозга, адекватное функционирование ко-

торых играет первоочередную роль в благоприятном протекании родов и эффективном приспособлении новорожденного к изменившимся условиям среды, в ущерб развития "менее важных" органов и тканей (мышц, печени, почек, эндокринных желез, жировой ткани и др.) с формированием т. н. "экономного фенотипа" [3]. Он характеризуется нарушениями количественного и качественного клеточного состава внутренних органов, изменениями соотношения в них паренхиматозных и стромальных элементов, нарушениями ангиогенеза, а также изменениями процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток в этих органах [17] с повышением вероятности их повреждения и формированием предрасположенности к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии и других форм патологии, с последующим усилением "аллостатической нагрузки" и ухудшением качества жизни индивидуума [9]. Кроме того, у организмов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, в различных клетках выявлено ускоренное укорочение теломер, начинающееся от периода новорожденности и сохраняющееся даже у взрослых [6, 16]. Наряду с высокой вероятностью развития указанных выше форм патологии это может способствовать укорочению продолжительности жизни индивидуума, мать которого подвергалась действию стрессоров во время беременности. Повсеместный рост числа трудно предотвратимых вооруженных конфликтов и стихийных бедствий, при которых страдают беременные женщины, делают проблему пренатального стресса крайне актуальной для здоровья потомков еще и в силу того, что негативные последствия пренатального стресса могут "передаваться" даже через поколения [9, 13]. Все это обуславливает необходимость обоснования подходов к профилактике и коррекции нарушений, вызванных пренатальным стрессом. В последнее время в качестве таких подходов предлагается использовать немедикаментозные воздействия — физические упражнения, занятия йогой, а также применять "функциональные продукты" или нутрицевтические препараты на основе важнейших компонентов "функциональной пищи" [12].

Цель исследования — изучить влияние рыбьего жира, вводимого в организм беременных крыс на фоне моделирования у них хронического непредсказуемого стресса, на характер поведения, болевой чувствительности и физической выносливости, а также на уровень артериального давления их половозрелого потомства.

Материал и методы. Для получения потомства в клетки в соотношении 1:1 были высажены по 40 беспородных 4-месячных самок и самцов *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания. После наступления беременности, которая подтверждалась фактом обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, а из самок методом случайного выбора сформировали группы "контроль" и "стресс" (по 20 крыс в каждой). Половине животных из каждой группы в течение беременности ежедневно вводили 0,2 мл крахмального клейстера нутри-

желудочно, второй половине — эквивалентный объем рыбьего жира (ЗАО "Биосола", Литва), содержащий смесь ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой кислот (ДГК), из расчета 60 мг/(кг·сут.). Хронический непредсказуемый стресс, модель которого максимально полно отражает спектр стрессоров, воздействующих на организм человека в условиях военных конфликтов, природных или техногенных катастроф, воспроизводили следующим образом: во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой $t = (23 \pm 2) ^\circ\text{C}$, до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). Отмечали уровень каннибализма самками родившегося потомства в течение 10 сут., а затем исследовали поведение потомства в 3-месячном возрасте в тесте "открытое поле" в течение 3 минут в утренние часы в затененной комнате с помощью видеосистемы *SMART* с использованием программного обеспечения *SMART 3.0*. Двигательную активность крыс оценивали по дистанции их перемещения в центральной зоне и на периферии "поля", а также по процентному соотношению продолжительности нахождения крыс в разных зонах, по длительности замирания в центральной и периферической зонах, а также по общему времени замирания. Об исследовательской активности животных судили по количеству вертикальных стоек, а об эмоциональности — по количеству болюсов. Болеую чувствительность потомства в этом же возрасте изучали с помощью прибора *Panlab Harvard LE7106*, который фиксировал время ответной реакции животного (время от начала действия излучения до отдергивания хвоста) при воздействии на хвост сфокусированного источника тепла от галогенной лампы (50 Вт — 12 В) различной интенсивности, вызывающего дискомфорт. Характер моторно-координационной функции и выносливости 3-месячного потомства изучали, помещая животных на вращающийся со скоростью 30–35 об./мин валик ротарода *Panlab LE8500* и оценивая автоматически зарегистрированное время, в течение которого крысы удерживались на валике. У предварительно адаптированного в течение 2 недель 3-месячного потомства неинвазивным методом с использованием датчика-манжетки (*NIBP, Panlab*), располагавшегося в проекции хвостовой артерии, измеряли частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое, а также среднее артериальное давление (ЧСС, САД, ДАД и СрАД, соответственно).

Характер распределения цифровых данных проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Характеристики частотных распределений представляли в виде M, Me (15 %; 85 %). Выборки с нормальным частотным распределением обрабатывали с использованием t -критерия Стьюдента; с частотным распределением, не соответствующим нормальному, — с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Самки, подвергавшиеся хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности, уничтожали 34,1 %

новорожденного потомства в первые 10 сут. после его рождения, тогда как процент каннибализма самками контрольной группы своего потомства составлял лишь 5,1 %. Под влиянием рыбьего жира процент каннибализма самками потомства в группах "контроль" и "стресс" уменьшился до 1,4 и 4,9 %, соответственно. Следовательно, введение рыбьего жира беременным крысам на фоне действия стрессоров на их организм предупреждало нарушения поведения таких матерей после рождения у них потомства.

Показатели, характеризующие поведение потомства в тесте "открытое поле", представлены в табл. 1. У 3-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, продолжительность пребывания в центральной зоне "поля" и дистанция перемещения в ней были меньшими по сравнению с аналогичными показателями у самок, родившихся у крыс, беременность которых протекала в нормальных условиях, что свидетельствует об их большей пассивности по сравнению с потомством контрольных крыс. Наоборот, дистанция перемещения 3-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, в периферической зоне "поля" была больше, чем у потомства (самок) контрольных крыс этого же возраста. Количество вертикальных стоек у самок, родившихся у крыс группы "стресс", в этом возрасте в 4 раза было меньшим, чем у потомства контрольных животных. Эти данные указывают на факт снижения исследовательской активности половозрелых самок, перенесших пренатальный стресс. Пренатальный стресс способствовал также практически 2-кратному уменьшению количества вертикальных стоек у 3-месячных самцов по сравнению с самцами-потомством контрольной группы и увеличению количества болюсов, выявляемых у этих самцов при помещении их в "открытое поле"; причем, это количество было статистически значимо большим, чем у самок аналогичной группы. Следовательно, самцы, перенесшие пренатальный стресс, отличались повышенной эмоциональностью. Выявленные нами отклонения поведения крыс, перенесших пренатальный стресс, могут способствовать нарушению социальных отношений внутри этой популяции, что вполне способно негативно влиять на качество жизни таких животных и ее продолжительность.

Введение рыбьего жира самкам контрольной группы не привело к достоверному изменению значений показателей, характеризующих поведение их потомства (как самок, так и самцов) в тесте "открытое поле". В то же время, введение рыбьего жира крысам, подвергавшимся хроническому стрессу во время беременности, способствовало предупреждению постстрессорных нарушений поведения их потомства-самок. В этих условиях их длительность замирания в центральной зоне "поля" снизилась более чем в 4 раза ($P < 0,05$), что свидетельствует о статистически значимом снижении уровня тревожности самок, перенесших пренатальный стресс, в результате введения их матерям рыбьего жира во время беременности. Несколько иные эффекты рыбьего жира были выявлены у самцов, матери которых подвергались действию хронического стресса во время беременности и получали рыбий жир. У такого потомства-самцов продолжительность пребывания в центральной

Таблица 1
Влияние рыбьего жира, вводимого беременным крысам на фоне хронического непредказуемого стресса, на характер поведения их 3-месячного потомства в тесте "открытое поле"; данные представлены в виде *M*, *Me* и (15–85 %) %

Показатель	Без введения рыбьего жира				На фоне введения рыбьего жира			
	"Контроль"		"Стресс"		"Контроль"		"Стресс"	
	♀ (n = 18)	♂ (n = 19)	♀ (n = 11)	♂ (n = 10)	♀ (n = 32)	♂ (n = 32)	♀ (n = 20)	♂ (n = 19)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	96,89; 97,98 (94,09; 100,00)	97,07; 98,13 (94,39; 99,71)	98,73; 100,00* (94,72; 100,00)	94,99; 96,52 (86,40; 100,00)	91,85; 97,23 (92,13; 100,00)	90,76; 98,13 (91,12; 100,00)	98,39; 99,55 (95,09; 100,00)	98,49; 99,44 (95,55; 100,00)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	3,11; 2,03 (0,00; 5,91)	2,72; 1,60 (0,00; 5,61)	1,27; 0,00* (0,00; 5,28)	4,08; 3,48 (0,00; 5,35)	8,15; 2,77 (0,00; 7,87)	9,54; 2,00 (0,00; 8,88)	1,60; 0,46 (0,00; 4,91)	1,05; 0,28 * ^b * (0,00; 2,48)
Дистанция в периферической зоне, %	94,53; 96,35 (87,55; 100,00)	92,31; 95,00 (74,41; 99,79)	97,90; 100,00* (92,61; 100,00)	90,01; 92,41 (77,57; 100,00)	91,12; 94,59 (83,14; 100,00)	89,71; 94,82 (88,12; 100,00)	97,30; 98,05 (92,93; 100,00)	95,60; 99,70 (91,07; 100,00)
Дистанция в центральной зоне, %	5,47; 3,65 (0,00; 12,45)	6,35; 4,76 (0,00; 8,43)	1,72; 0,00* (0,00; 7,39)	8,10; 6,22 (0,00; 14,23)	8,88; 5,41 (0,00; 16,86)	10,29; 5,18 (0,00; 11,88)	2,69; 1,95 (0,00; 7,08)	2,09; 0,00 * ^b * (0,00; 7,09)
Длительность замирания в периферической зоне, %	45,82; 48,86 (35,93; 62,02)	51,29; 55,71 (6,08; 81,96)	37,73; 41,39 (23,21; 49,59)	54,89; 53,72 (30,79; 85,15)	54,89; 60,93 (16,76; 85,41)	52,84; 54,05 (30,81; 79,11)	39,31; 37,95 ^b (13,23; 65,23)	63,13; 75,42 ^a (7,89; 94,12)
Длительность замирания в центральной зоне, %	1,43; 0,00 (0,00; 0,87)	0,95; 0,00 (0,00; 2,01)	2,05; 0,58 (0,00; 4,99)	1,03; 0,29 (0,00; 2,60)	5,69; 0,00 (0,00; 3,38)	6,60; 0,00 (0,00; 4,95)	0,45; 0,00 [#] (0,00; 1,06)	0,54; 0,00 (0,00; 1,29)
Общая длительность замирания, %	46,97; 48,86 (35,93; 66,63)	52,24; 55,71 (6,25; 82,25)	40,42; 41,53 (23,21; 56,86)	56,13; 50,46 (41,75; 75,51)	60,59; 63,78 (28,24; 94,88)	59,44; 58,67 (31,78; 88,47)	40,26; 37,95 ^b (14,24; 65,99)	63,68; 75,42 ^a (7,89; 97,41)
Количество болюсов	0,44; 0,00 (0,00; 2,00)	1,11; 0,00 (0,00; 4,00)	0,90; 0,00 (0,00; 4,00)	2,6; 2,00 ^a * (0,00; 5,00)	1,88; 0,00 (0,00; 5,00)	1,19; 0,00 (0,00; 4,00)	1,15; 0,00 (0,00; 2,50)	2,32; 3,00 (0,00; 5,00)
Количество вертикальных стоек	8,31; 8,00 (3,00; 12,00)	5,32; 5,00 ^a (1,00; 8,00)	4,33; 2,00 [*] (0,00; 11,00)	2,67; 3,00 [*] (1,00; 5,00)	7,50; 7,00 (3,00; 12,00)	5,59; 5,00 ^a (2,00; 9,00)	6,30; 6,00 (1,50; 11,50)	3,16; 3,00 ^{a, b} * (0,00; 5,00)

Примечания (здесь и в табл. 2): * — $P < 0,05$ по сравнению с группой "контроль" без введения рыбьего жира соответствующего пола, ^a — $P < 0,05$ по сравнению с самками в пределах одной группы, ^b — $P < 0,05$ по сравнению с группой "контроль" на фоне введения рыбьего жира соответствующего пола, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с группой "стресс" без введения рыбьего жира соответствующего пола.

зоне "поля" и дистанция перемещения в ней не восстановились, но даже уменьшились, что свидетельствует о повышении пассивности таких животных. В то же время, количество болюсов у них статистически значимо не отличалось от такового в контроле, что можно расценить как некоторое снижение повышенного уровня эмоциональности после пренатального стресса. Следовательно, рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, наилучшим образом ограничивал выраженность стресс-индуцированного нарушения поведения их половозрелого потомства-самок, но не самцов.

Время пребывания потомства-самок и потомства-самцов, родившихся у контрольных крыс, на вращающемся валике ротарода было сходным. Время нахождения на вращающемся валике ротарода 3-месячных самцов, матери которых во время беременности подвергались хроническому непредсказуемому стрессу, было меньше, чем у самцов, родившихся у контрольных крыс, на 83,3 %; у самок, перенесших пренатальный стресс, это время статистически значимо не отличалось от зарегистрированного у самок, родившихся у контрольных крыс. Введение рыбьего жира контрольным крысам во время беременности не приводило к статистически значимому изменению времени нахождения их потомства на вращающемся валике ротарода. При этом рыбий жир, вводимый крысам на фоне моделирования у них хронического непредсказуемого стресса во время беременности, способствовал повышению физической выносливости и улучшению моторно-координационных функций родившихся у них самцов: время пребывания их на вращающемся валике ротарода составляло 9,11, 3,0 (0,00, 21,00) секунд и статистически значимо не отличалось от времени, выявленного у контрольного потомства-самцов — 11,40, 6,00 (3,00, 26,00) секунд. У самок, матери которых во время беременности подвергались действию стрессоров и получали рыбий жир, время удержания на вращающемся валике ротарода составляло 9,15, 6,50 (0,00, 20,50) секунд и не отличалось от такового, зарегистрированного у самок-потомства контрольных животных — 9,00, 3,50 (0,00, 25,00) секунд.

Пренатальный стресс способствовал повышению чувствительности к болевым стимулам у потомства: время неподвижного контакта хвоста 3-месячных крыс с источником как низко-, так и высокоинтенсивного теплового излучения у самцов уменьшалось (на 35,7 и 35,6 %, соответственно, по сравнению с контролем). У самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, время контакта хвоста с источником высокоинтенсивного излучения также уменьшалось (на 22,6 % по сравнению с контролем). Следовательно, у самцов, перенесших пренатальный стресс, болевая чувствительность к действию дискомфортного излучения повышалась в большей степени, чем у самок. Под воздействием рыбьего жира это время статистически значимо не изменялось ни у самцов, ни у самок, родившихся у контрольных крыс. При этом рыбий жир, вводимый в организм беременных крыс на фоне хронического стресса, способствовал статистически значимому увеличению времени контакта хвоста их потомства-самцов с источни-

ком низкоинтенсивного теплового излучения до 10,71, 9,53 (7,09, 20,00) секунд; у животных аналогичной группы, матери которых не получали рыбий жир, это время составляло 8,47, 6,01 (4,58, 16,66) секунд. У самок, матери которых на фоне стресса получали рыбий жир во время беременности, время неподвижного контакта хвоста с высокоинтенсивным источником излучения, вызывающим боль, также статистически значимо возрастало до 4,68, 4,17 (2,96, 6,22) секунд, тогда как значения этого показателя у самок, родившихся у крыс группы "стресс", не получавших рыбий жир, составляли всего 2,34, 2,26 (1,39, 3,30) секунд.

Таким образом, хронический непредсказуемый стресс, воздействующий на беременных крыс, вызывает специфические, достаточно стойкие и уникальные для каждого пола нарушения поведения потомства, а также снижение его физической выносливости и повышение чувствительности к болевым стимулам, что может существенным образом изменять реактивность таких организмов и характер их социальных взаимодействий. Другие исследователи также выявили нарушения поведения и изменение чувствительности к действию болевых стимулов экспериментальных животных, матери которых подвергались действию различных стрессоров во время беременности [1, 21, 23, 26]. Эффективность использования рыбьего жира — источника длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ЭПК и ДГК для предупреждения нарушения поведения крыс, вызванных пренатальным стрессом, объясняется 1) способностью ω -3 ПНЖК включаться в состав фосфолипидов фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина в мембранах клеток ЦНС с изменением текучести клеточных мембран и изменением функционирования мембранных и внутриклеточных рецепторов к гормонам, нейромедиаторам, факторам роста и другим сигнальным молекулам с последующим изменением фенотипических свойств клеток ЦНС; 2) модификацией характера образования вторичных мессенджеров, участвующих в передаче внутриклеточных сигналов; 3) изменением характера образования медиаторов липидной природы, регулирующих протекание воспаления с преобладанием продукции медиаторов с низкой воспалительной или даже противовоспалительной активностью, что особенно актуально при действии стрессоров в пренатальном периоде, запускающих воспаление низкой интенсивности в ЦНС [4, 20]. Эти основные универсальные механизмы действия ω -3 ПНЖК лежат в основе регуляции не только клеточного цикла клеток развивающегося мозга, но и процессов их дифференцировки, гибели и межклеточных взаимодействий. Кроме того, ω -3 ПНЖК способны уменьшать выраженность "окислительного стресса" в мозге. Это утверждение основано на данных, демонстрирующих снижение концентрации малонового диальдегида в мозге 19-дневных плодов крыс, которые на фоне введения неселективного ингибитора NO-синтазы для моделирования гипертензии при эклампсии во время беременности получали рыбий жир. У этих плодов также статистически значимо увеличивалась масса мозга по сравнению с таковой у плодов, матерям которых вводили *L-NAME* без рыбьего жира [15]. Доказано также, что ω -3 ПНЖК способны эффективно вмешиваться в механизмы эпигенетической регуляции активности генов: под их влиянием умень-

шается выраженность метилирования IV экзона в промоторной области гена, кодирующего мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) с последующим повышением экспрессии этого гена. Содержание беременных крыс на диете, обедненной этими кислотами, сопровождается гиперметилированием этого экзона в промоторной области гена *BDNF* и его репрессией в нейронах головного мозга потомства, что проявляется уменьшением образования мозгового нейротрофического фактора, играющего ключевую роль в механизмах нейрогенеза и формировании межнейронных связей в развивающемся мозге [24]. Эти же исследователи доказали изменение соотношения $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ и увеличение количества гистоновой деацетилазы сиртуина-1 в нейронах фронтальной коры головного мозга потомства, матери которых во время беременности получали диету, обогащенную ω -3 ПНЖК. Следовательно, введение дополнительного количества ω -3 ПНЖК во время беременности может вызывать стойкие "эпигенетические метки", способствующие позитивным сдвигам функционирования ЦНС даже в половозрелом возрасте.

В последние годы доказана также способность ω -3 ПНЖК выступать в качестве модуляторов восприятия различных видов боли [8, 10, 11] благодаря действию указанных выше механизмов, а также вследствие способности этих веществ изменять активность многочисленных ионных каналов и стимулировать выработку пептидов с опиоидэргической активностью [25], что в комплексе модулирует активность как ноцицептивной, так и антиноцицептивной системы.

Выявленные нами половые различия в характере влияния рыбьего жира на поведение самок и самцов, перенесших пренатальный стресс, согласуются с опубликованными данными о различной выраженности эффектов ω -3 ПНЖК у экспериментальных животных разного пола в различных экспериментальных моделях [18, 19]. Эти половые различия могут быть обусловлены разным исходным содержанием ЭПК и ДГК в ткани мозга плодов-самок и самцов. Доказано, что у самок концентрация этих кислот в плазме крови выше, чем у самцов, из-за активации ферментов, участвующих в образовании этих кислот из предшественника — α -линоленовой кислоты [5]. Выявлен также различный характер экспрессии генов, зависимых от влияния ω -3 ПНЖК, в плаценте, окружающей плоды разного пола [22]. Кроме того, разные половые стероиды по-разному влияют на многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, вызывая специфические изменения фенотипических свойств различных клеток, в том числе клеток ЦНС.

Половые различия ЧСС, САД, ДАД и СрАД у 3-месячных крыс, родившихся у самок контрольной группы, не выявлялись (табл. 2). Величины САД, ДАД и СрАД у самок и самцов, перенесших пренатальный стресс, были статистически значимо выше, чем у потомства контрольных животных. ЧСС у крыс, перенесших пренатальный стресс, статистически значимо не отличалась от зарегистрированной у потомства контрольных животных. Введение контрольным крысам рыбьего жира во время беременности не привело к статистически значимому изменению значений изучаемых показателей у их 3-месячного потомства обоих полов. При

Таблица 2

Влияние рыбьего жира, вводимого беременным крысам на фоне стресса, на величину АД и ЧСС их половозрелого потомства; данные представлены в виде *M*, *Me* и (15–85 %)

Показатель	"Контроль"		"Стресс"		"Контроль + рыбий жир"		"Стресс + рыбий жир"	
	♀ (n = 9)	♂ (n = 8)	♀ (n = 8)	♂ (n = 8)	♀ (n = 9)	♂ (n = 9)	♀ (n = 7)	♂ (n = 7)
ЧСС, мин ⁻¹	366,00; 360,00 (340,00; 396,00)	372,38; 355,00 (315,00; 453,00)	376,63; 385,00 (358,00; 391,00)	350,13; 345,50 (327,00; 376,00)	372,89; 362,00 (345,00; 396,00)	365,56; 364,00 (318,00; 405,00)	378,71; 380,00 (357,00; 390,00)	375,14; 366,00 (358,00; 396,00)
САД, мм рт. ст.	108,78; 108,00 (103,00; 113,00)	111,38; 112,00 (90,00; 128,00)	120,38; 120,50* (114,00; 125,00)	128,13; 126,00* (123,00; 130,00)	113,57; 114,00 (111,00; 115,00)	118,56; 120,00 (104,00; 128,00)	108,57; 112,00 (96,00; 117,00)	121,57; 119,00* (115,00; 125,00)
ДАД, мм рт. ст.	88,33; 86,00 (82,00; 97,00)	84,50; 82,00 (77,00; 97,00)	101,75; 101,00* (87,00; 116,00)	99,50; 99,50* (85,00; 115,00)	94,00; 98,00 (82,00; 99,00)	97,22; 101,00 (85,00; 109,00)	77,57; 69,00** (67,00; 94,00)	91,43; 90,00 (84,00; 99,00)
СрАД, мм рт. ст.	94,67; 93,00 (91,00; 102,00)	93,25; 92,00 (81,00; 107,00)	107,75; 108,50* (97,00; 117,00)	108,63; 108,00* (94,00; 123,00)	101,44; 103,00 (91,00; 108,00)	104,00; 105,00 (91,00; 114,00)	88,43; 92,00** (78,00; 101,00)	101,00; 99,00* (93,00; 112,00)

этом рыбий жир предупреждал повышение артериального давления как у потомства-самок, так и потомства-самцов, перенесших пренатальный стресс. Поскольку введение рыбьего жира не приводило к статистически значимому изменению ЧСС у потомства, можно предполагать, что предотвращение повышения давления у потомства, перенесшего пренатальный стресс, было обусловлено снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Установлено, что ω-3 ПНЖК, метаболизируясь СУР1А, способны превращаться в вещества, активирующие эндотелиоцитарную NO-синтазу, что проявляется восстановлением нарушенной эндотелийзависимой вазодилатации [2]. Помимо коррекции дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов ω-3 ПНЖК могут замедлять прогрессирование нефросклероза [14], что может быть обусловлено снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и восстановлением натрийуреза в этих условиях.

Таким образом, рыбий жир, содержащий ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, вводимый беременным крысам, ограничивал выраженность стресс-индуцированных расстройств у их половозрелого потомства, что наглядно демонстрирует эффективность предложенного нутрицевтика для коррекции расстройств, обусловленных пренатальным стрессом. Можно полагать, что замедление прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы наряду с улучшением социальных взаимоотношений в популяции животных, перенесших стресс в пренатальном периоде, в условиях введения в организм их беременных матерей рыбьего жира, а также доказанная ранее способность ω-3

ПНЖК замедлять скорость укорочения теломер в лейкоцитах, выделенных из крови пациентов, страдающих ИБС [7], свидетельствует о возможности использования рыбьего жира для улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности у организмов, матери которых подвергались действию неблагоприятных факторов во время беременности.

Список использованной литературы

1. *Буткевич И. П., Вершинина Е. А.* Изменение характеристик тонической боли у пренатально стрессированных крысят // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2001. — **6**. — С. 608–611.
2. *Agbor L. N., Wiest E. F., Rothe M. et al.* Role of CYP1A1 in modulating the vascular and blood pressure benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2014. — **351**, № 3. — P. 688–698.
3. *Barker D. J. P.* In utero programming of chronic disease // *Clin. Sci.* — 1998. — **95**. — P. 115–128.
4. *Bazan N. G.* The docosanoid neuroprotectin D1 induces homeostatic regulation of neuroinflammation and cell survival // *Prostaglandins Leukot. Essent. FattyAcids.* — 2013. — **88**, № 1. — P. 127–129.
5. *Childs C. E., Romeu-Nadal M., Burdge G. C., Calder P. C.* Gender differences in the n-3 fatty acids content of tissues // *Proc. Nutr. Soc.* — 2008. — **67**. — P. 19–27.
6. *Entringer S., Epel E. S., Kumstac R. et al.* Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood // *PNAS.* — 2011. — **108**, № 33. — P. E513–E518.
7. *Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E. S. et al.* Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // *JAMA.* — 2010. — **303**, № 3. — P. 250–257.
8. *Freitas R. D., Costa K. M., Nicoletti N. F. et al.* Omega-3 fatty acids are able to modulate the painful symptoms associated to cyclophosphamide-induced-hemorrhagic cystitis in mice // *J. Nutr. Biochem.* — 2016. — **27**. — P. 219–232.
9. *Gluckman P. D., Hanson M. A., Cooper C., Thornburg K. L.* Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — **359**. — P. 61–73.
10. *Heng L. J., Qi R., Yang R. H., Xu G. Z.* Docosahexaenoic acid inhibits mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in diabetic rats by decreasing the excitability of DRG neurons // *Exp. Neurol.* — 2015. — **271**. — P. 291–300.
11. *Hill C. L., March L. M., Aitken D. et al.* Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — **75**, № 1. — P. 23–29.
12. *Hodgson D. M., Nakamura T., Walker A. K.* Prophylactic role for complementary and alternative medicine in perinatal programming of adult health // *Forsch. Komplementmed.* — 2007. — **14**, № 2. — P. 92–101.
13. *Iqbal M., Moisiadis V. G., Kostaki A., Matthews S. G.* Transgenerational effects of prenatal synthetic glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal function // *Endocrinology.* — 2012. — **153**, № 7. — P. 3295–3307.
14. *Katakura M., Hashimoto M., Inoue T.* Omega-3 fatty acids protect renal functions by increasing docosahexaenoic acid-derived metabolite levels in SHR.Cg-Lepr(cp)/NDmcr rats, a metabolic syndrome model // *Molecules.* — 2014. — **19**, № 3. — P. 3247–3263.
15. *Kemse N. G., Kale A. A., Joshi S. R.* A combined supplementation of omega-3 fatty acids and micronutrients (folic acid, vitamin B12) reduces oxidative stress

- markers in a rat model of pregnancy induced hypertension // *PLoS One*. — 2014. — **9**, № 11. — P. e111902.
16. *Marchetto N. M., Glynn R. A., Ferry M. L.* et al. Prenatal stress and newborn telomere length // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2016. — doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.177.
 17. *Nathanielz P. W.* Animal models that elucidate basic principles of the development origins of adult diseases // *ILAR J.* — 2006. — **47**. — P. 73–82.
 18. *Nemeth M., Millesi E., Wagner K.-H., Wallner B.* Sex-specific effects of diets high in unsaturated fatty acids on spatial learning and memory in guinea pigs // *PLOS ONE*. — 2015. — **10**. — P. 1–16.
 19. *Patten A. R., Sickmann H. M., Dyer R. A.* Omega-3 fatty acids can reverse the long-term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal alcohol exposure // *Neurosci. Lett.* — 2013. — **551**. — P. 7–11.
 20. *Rogers L. K., Valentine C. J., Keim S. A.* DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood // *Pharmacol. Res.* — 2013. — **70**, № 1. — P. 13–19.
 21. *Said N., Lakehayli S., Battas O.* et al. Effects of prenatal stress on anxiety-like behavior and nociceptive response in rats // *J. Integr. Neurosci.* — 2015. — **14**, № 2. — P. 223–234.
 22. *Sedlmeier E. M., Brunner S., Much D.* et al. Human placental transcriptome shows sexually dimorphic gene expression and responsiveness to maternal dietary n-3 long chain polyunsaturated fatty acid intervention during pregnancy // *BMC Genomics*. — 2014. — **15**. — P. 941.
 23. *Sun L., Gooding H. L., Brunton P. J.* et al. Phospholipase D-mediated hypersensitivity at central synapses is associated with abnormal behaviours and pain sensitivity in rats exposed to prenatal stress // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2013. — **45**, № 11. — P. 2706–2712.
 24. *Tyagi E., Zhuang Y., Agrawal R.* et al. Interactive actions of Bdnf methylation and cell metabolism for building neural resilience under the influence of diet // *Neurobiol. Dis.* — 2015. — **73**. — P. 307–318.
 25. *Wagner K., Vito S., Inceoglu B., Hammock B. D.* The role of long chain fatty acids and their epoxide metabolites in nociceptive signaling // *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* — 2014. — **113–115**. — P. 2–12.
 26. *Zeng Y., Brydges N. M., Wood E. R.* et al. Prenatal glucocorticoid exposure in rats: programming effects on stress reactivity and cognition in adult offspring // *Stress*. — 2015. — **18**, № 3. — P. 353–361.

Поступила 4.02.2016

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НУТРИЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РИБ'ЯЧОГО ЖИРУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НАСЛІДКІВ, ВИКЛИКАНИХ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Л. Є. Беляєва, А. М. Федченко, І. В. Лігецька, К. Б. Галінська

УО "Вітебський державний ордена Дружби народів медичний
університет", 210023 Вітебськ, Республіка Білорусь

Введення риб'ячого жиру, що містить ω -3 поліненасичені жирні кислоти, шурам в умовах моделювання у них хронічного непередбачуваного стресу протягом вагітності з розрахунку 60 мг/(кг·добу) істотно знижує відсоток канібалізму

самками свого потомства протягом 10 діб після народження, а також сприяє зменшенню вираженості порушень поведінки їх 3-місячного потомства в тесті "відкрите поле", збільшує час нерухомого контакту їх хвоста з джерелом низко- і середнеінтенсивного теплового випромінювання та час перебування потомства на обертовому валику ротарода, причому більша ефективність риб'ячого жиру простежується у потомства-самок, але не у потомства-самців. Під впливом риб'ячого жиру, що вводиться в організм вагітних шурів, які піддавалися хронічному стресу, спостерігається статистично значуще зниження підвищеного артеріального тиску у потомства, яке зазнало впливу пренатального стресу. Розглядаються механізми протективної дії ω -3 поліненасичених жирних кислот, що містяться в риб'ячому жирі.

PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION FOR USING NUTRACEUTICALS BASED ON FISH OIL FOR PREVENTION OF OUTCOMES INDUCED BY PRENATAL STRESS

L. Eu. Beliaeva, A. N. Fedchenko, I. V. Lihetskaia, K. B. Halinskaia

EE "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", 210023 Vitebsk, Republic of Belarus

Administration of fish oil rich in ω -3 polyunsaturated fatty acids — 60 mg/(kg.day) — to pregnant rats with modelled chronic unpredictable stress significantly decreased maternal cannibalism level during first 10 days after delivery, promoted decrease of expressiveness of behavioral disorders of their 3-month offspring in the "open field" test, increased the time of motionless contact of offspring's tails with low-intensive and middle-intensive heat source and time of their location on the adjustable roller of rotarod, with more efficacy in female, rather than male offspring. Administration of fish oil to pregnant rats exposed to chronic stress resulted in a statistically significant decline of elevated blood pressure in prenatally stressed rats. The mechanisms of protective effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids are discussed.

Сведения об авторах

Кафедра патологической физиологии

Л. Е. Беляева — зав. кафедрой, к.м.н., доцент (lyudm.belyaeva2013@yandex.by)

А. Н. Федченко — преподаватель кафедры, м.м.н.

И. В. Лигецкая — ассистент кафедры, м.б.н.

Е. Б. Галинская — студентка 3 курса лечебного факультета