

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА ФОРМУВАННЯ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У САМИЦЬ ЩУРІВ — НАЩАДКІВ ГЕСТАЦІЙНО СТРЕСОВАНИХ МАТЕРІВ

Сергієнко Л. Ю., Перець О. В., Картавцева О. В., Бондаренко Т. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Одним з найбільш перспективних напрямків сучасної ендокринології, котрий дає змогу встановити витоки пандемічного поширення ендокринопатій, є опрацювання концепції ембріонального походження хвороб дорослого віку (Barker et. al, 1994-1998) [1], згідно з якою, гіперкортизолемія, викликана недостатністю харчування або стресом жінки під час вагітності, є причиною перепрограмування регулюючих систем плода та формування в післянатальному періоді патологічного фенотипу.

Той факт, що гіперкортизолемія матері під час вагітності не тільки справляє модулюючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему та стрес-реактивність нащадків, а й зменшує об'єм жирової тканини плода та його адипоцитокінову забезпеченість, вказує на можливу участь нестачі біологічно активних продуктів жирової тканини плода в формуванні передумов розвитку низки ендокринних захворювань в післянатальному житті. До такої ембріонально детермінованої патології належать гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння, синдром полікістозних яєчників, нейропсихічні розлади харчування. При цьому ожиріння, тоб-

то надмірне зростання маси тіла за рахунок збільшення об'єму та ваги жирової тканини, є основним або корелятивним процесом при всій зазначеній патології.

На сьогодні невпинно збільшується обсяг наукової інформації про плейотропні ефекти адипоцитокінів, визначено особливості їх синтезу, метаболізму та механізмів впливу на чутливі тканини. При цьому серед гормонів жирової тканини одним з провідних регуляторів процесу харчування вважається лептин [2, 3].

Той факт, що підвищення рівня кортикостерону у плода внаслідок змін умов його існування супроводжується зниженням рівня лептину, дає змогу висунути припущення про пов'язаність недостатності цього адипоцитокіну в пренатальному періоді з порушенням лептин-асоційованих процесів (зокрема харчової поведінки) у нащадків як патогенетичної основи розвитку в них ожиріння.

Саме дослідження особливостей харчової поведінки та формування жирової тканини в нащадків жіночої статі, отриманих від самиць, стресованих під час вагітності, склало мету нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на щурах жіночої статі популяції Вістар — нащадках самиць, у яких продовж першої третини ва-

гітності відтворювали стан соціально-емоційного стресу [4]. Контрольні самиці утримувалися в стандартних умовах віварію, по

одній в клітці протягом всієї вагітності. Народжених щурят дорощували до 11-місячного віку, після чого їх зважували, визначали добове споживання їжі протягом 5 діб та методом сліпого добору розподіляли на декілька груп. Групу I склали інтактні (контрольні), групу II — стресовані нащадки, знеживлені на початку експерименту з метою отримання базових показників не тільки маси тіла, а й вісцеральної жирової тканини.

В подальшому всі щури були позбавлені їжі на 2 доби; в них визначали показники втрати маси тіла, а у частини — вплив голодування на масу та розподіл вісцеральної жирової тканини. Вимірювання добового об'єму та динаміки споживання їжі проводили шляхом надання тваринам вільного доступу до 200 г їжі, котру вносили в індивідуальну клітку о 9 годині ранку, та зважуванням залишків їжі через 1, 2, 3 та 24

години після початку годування. Визначивши об'єм добового споживання їжі тваринами протягом 5 діб після харчової депривації, дослідили зміну маси тіла та жирової тканини на цьому етапі як у інтактних, так і у піддослідних нащадків.

Отримані дані проаналізовано статистично [5] з використанням пакету прикладних програм StatGraphics Plus for Windows v3. Перевірявся характер розподілу даних у виборках. Дані представлені як середнє арифметичне ($\bar{X}$) та його похибка ($S_{\bar{X}}$). Порівняння між контрольною та піддослідною групою проведено з використанням критерію Манна-Вітні. У випадку, коли порівнювалися результати, отримані в одних тварин до та після дії стресорів, порівняння проводили методом парного тесту Стьюдента. Перевірку нульової гіпотези проведено на рівні значущості $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що в базальному стані маса тіла самиць щурів — нащадків стресованих матерів статистично значуще вища, ніж у контрольних тварин ($P_{II-1} < 0,01$; табл. 1). На всіх наступних етапах дослідження маса тіла щурів нащадків стресованих самиць лишлася підвищеною порівняно з самицями відповідних контрольних підгруп (табл. 1). При цьому голодування справило від'ємний ефект на масу тіла щурів як I, так і II груп, знизивши цей показник приблизно на 22 г у кожної тварини. Що до змін маси тіла на наступних етапах дослідження, то можна відмітити швидке відновлення загальної маси тіла в обох групах. Через 5 діб після голодування тварини як I, так і II групи досягли вихідних показників, а гіпокінезія сама по собі не вплинула на вагу як інтактних, так і стресованих щурів. Разом з тим, через місяць після закінчення проведення гіпокінезії середня маса щурів піддослідної групи виразно зросла у порівнянні з тим, якою вона була на початку експерименту, хоча це підвищення і не досягло ступеня статистичної значущості. В той же час у порівнянні з контрольною групою стресовані самиці на цьому етапі були важчими

на 8–10% ($273,0 \pm 7,4$ г — стресовані нащадки; $246,7 \pm 5,2$ г — контрольні нащадки; $P < 0,01$).

Аналіз показників загальної маси вісцеральної жирової тканини у тварин I та II груп показав, що у вихідному стані її маса у стресованих нащадків більша (табл. 2), хоча за кількістю спожитої їжі за добу ці тварини не відрізнялися від контролю (табл. 3).

Харчова депривація призвела до певного зниження маси жирової тканини у всіх нащадків. При цьому група II виявилася дещо більш чутливою до голоду ($P < 0,05$). Відновлення харчування реалізувалося у більш швидкому зростанні маси жирової тканини в тварин групи I, тоді як цей процес у стресованих нащадків був загальмованим (табл. 2).

Вказане зростання маси жирової тканини безпосередньо після харчової депривації, вірогідніше за все, пов'язане з притаманним для тварин обох груп підвищеним споживанням їжі (табл. 3), котре залишилося в післястресовому періоді високим тільки в щурів I групи (табл. 3, $P_{4-1} < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що тимчасове підвищення харчової активності, що спо-

Т а б л и ц я 1

**Маса тіла (г) самиць щурів — нащадків
інтактних та гестаційно стресованих матерів ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)**

Група тварин	n	Умови експерименту				
		Базальний стан	Харчова депривація	Перед гіпокінезією	Після гіпокінезії	Через місяць після гіпокінезії
		1	2	3	4	5
I. Інтактні	25	244,4 ± 5,1	227,6 ± 4,5 P ₂₋₁ < 0,05	243,0 ± 5,1 P ₃₋₂ < 0,05	242,3 ± 4,8 P ₄₋₂ < 0,05	246,7 ± 5,2 P ₅₋₂ < 0,05
II. Ембріонально стресовані	25	265,3 ± 6,6 P _{II-1} < 0,01	242,6 ± 5,7 P _{II-1} < 0,05 P ₂₋₁ < 0,05	264,5 ± 7,2 P _{II-1} < 0,05 P ₃₋₂ < 0,05	265,0 ± 6,8 P _{II-1} < 0,05 P ₄₋₂ < 0,05	273,0 ± 7,4 P _{II-1} < 0,01 P ₅₋₂ < 0,05

Т а б л и ц я 2

**Маса вісцеральної жирової тканини (г) в самиць щурів — нащадків
інтактних та гестаційно стресованих матерів ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$, n = 5)**

Група тварин	n	Умови експерименту			
		Базальний стан	Харчова депривація	Перед гіпокінезією на тлі відновлення харчування	Через місяць після проведення гіпокінезії
		1	2	3	4
I. Інтактні	5	8,7 ± 1,6	8,1 ± 1,4	13,0 ± 2,0 P ₃₋₂ < 0,05	14,9 ± 1,8 P ₄₋₁ < 0,05 P ₄₋₂ < 0,05
II. Ембріонально стресовані	5	13,3 ± 1,3 P _{II-1} < 0,05	11,4 ± 1,0 P _{II-1} < 0,05	13,2 ± 2,1	23,2 ± 3,3 P _{II-1} < 0,05 P ₄₋₁ < 0,05 P ₄₋₂ < 0,005 P ₄₋₃ < 0,05

стерігалоя в тварин групи II після голодування, змінюється стабілізацією цього показника, який через місяць після закінчення впливу стресу іммобілізації у тварин групи II статистично значуще нижчий за показник групи I. Разом з тим, маса жирової тканини у цих тварин була майже вдвічі вища як від початкової, так і від показника контрольної групи наприкінці експерименту (табл. 2).

Дослідження маси різних пулів жирової тканини в базальному стані виявило перевагу фракції маси епігонадаального жиру в тварин обох груп, хоча в контролі його було на 5 % більше (табл. 4). В той же час у піддослідних щурів в базальному стані

виразний відсоток складав мезентеріальний жир (26 % — гр. II, 22 % — гр. I). Голодування від'ємно впливало, перш за все, на епігонадальний жир в обох групах та на епінефральний жир у контрольних тварин. На тлі відновлення харчування та проведення гіпокінезії в обох групах зростала фракція мезентеріального жиру (35 ± 3 % — гр. I, 32 ± 3 % — гр. II), який переважував в обох групах і через місяць після закінчення гіпокінезії (33 ± 2 % — гр. I, 34 ± 2 % — гр. II). Отримані результати вказують на те, що під час голодування втрата маси жирової тканини відбувається насамперед за рахунок епігонадаального та епінефрального жиру, а

Т а б л и ц я 3

Кількість їжі (г), спожитої за добу самицями щурів — нащадками
інтактних та гестаційно стресованих матерів ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група тварин	n	Умови експерименту			
		Базальний стан	Після голодування	Перед гіпокінезією	Через місяць після гіпокінезії
		1	2	3	4
I. Інтактні	5	15,5 ± 0,5	17,7 ± 0,5 P ₂₋₁ < 0,01	16,9 ± 0,6	17,5 ± 0,6 P ₅₋₁ < 0,05
II. Ембріонально стресовані	5	15,4 ± 0,7	17,1 ± 0,8 P ₂₋₁ < 0,05	14,4 ± 0,8 P ₃₋₁ < 0,05	14,0 ± 0,8 P _{II-1} < 0,05 P ₄₋₂ < 0,05

відновлення харчування, гіпокінезія та припинення будь-яких екзогенних впливів призводить до перерозподілу маси вісцеральної жирової тканини на користь мезентеріальної фракції.

Таким чином, отримані результати показують, що «малюнок» харчової поведінки та виразність формування жирової тканини у нащадків матерів, стресованих під час вагітності, мають певні особливості. Так, якщо у інтактних тварин короткострокове голодування стимулює споживання їжі протягом тривалого періоду після відновлення харчування, то у стресованих нащадків через деякий час після харчової депривації об'єм споживаної їжі зменшується, хоча маса тіла та маса жирової тканини продовжують зростати. Іншими словами, у стресованих нащадків спостерігається формування економного типу обміну речовин, при якому енергетичні витрати на підтримку життєвих

функцій організму знижуються, а відносний «надлишок» поживних речовин та калорій сприяє формуванню ожиріння по вісцеральному типу (перш за все, шляхом накопичення мезентеріальної жирової тканини).

Приймаючи до уваги той факт, що у 11–12-місячних самиць — нащадків матерів, стресованих на ранніх етапах вагітності, нами раніше були знайдені гіперінсулінемія [6] та гіперкортикостеронемія [7] з одночасним зниженням рівня естрогенів [8] та тиреоїдних гормонів [9], можна висловити припущення, що патогенетичну основу ожиріння у нащадків стресованих матерів складають антенатально запрограмовані зміни нейрогормонального статусу. Додаткові стрес-ситуації в післянатальному житті погіршують ситуацію та прискорюють маніфестацію ожиріння у віці, коли репродуктивні можливості організму збережені.

ВИСНОВКИ

1. На харчову поведінку нащадків гестаційно стресованих матерів мають виразний вплив стрес-чинники навколишнього середовища. У цих нащадків підсилення споживання їжі під час дії стресора або безпосередньо після його впливу змінюється на зниження харчової активності, в той час як у нащадків інтактних матерів цей функціональний показник достатньо стабільний.

2. У нащадків гестаційно стресованих

матерів має місце активне формування вісцеральної жирової тканини, особливо мезентеріальної частини, стимульоване впливом стрес-чинників.

3. Стрес матерів на ранніх стадіях вагітності є каузальним чинником формування економного типу енергетичного обміну у нащадків жіночої статі, що призводить до розвитку ожиріння вже в репродуктивному віці.

Розподіл пулів вісцеральної жирової тканини (%) у самиць — нащадків
інтактних та гестаційно стресованих матерів ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Пул жирової тканини	Група	
	I. Інтактні	II. Ембріонально стресовані
1. Базальний стан		
Епігональний (Г)	55 ± 2	50 ± 4
Епінефральний (Н)	23 ± 2 $P_{H-G} < 0,005$	24 ± 2 $P_{H-G} < 0,005$
Мезентеріальний (М)	22 ± 2 $P_{M-G} < 0,005$	26 ± 2 $P_{M-G} < 0,005$
2. Після харчової депривації		
Епігональний (Г)	50 ± 2	49 ± 3
Епінефральний (Н)	19 ± 2 $P_{H-G} < 0,005$ $P_{2-1} < 0,05$	25 ± 2 $P_{H-G} < 0,005$ $P_{H-1} < 0,05$
Мезентеріальний (М)	31 ± 1 $P_{M-G} < 0,005$ $P_{M-H} < 0,005$ $P_{2-1} < 0,005$	26 ± 2 $P_{M-G} < 0,005$
3. Після гіпокінезії		
Епігональний (Г)	45 ± 2 $P_{3-1} < 0,05$	48 ± 2
Епінефральний (Н)	20 ± 0 $P_{H-G} < 0,005$	20 ± 1 $P_{H-G} < 0,005$ $P_{3-2} < 0,05$
Мезентеріальний (М)	35 ± 2 $P_{M-G} < 0,005$ $P_{M-H} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,005$	32 ± 3 $P_{M-G} < 0,005$ $P_{M-H} < 0,01$
4. Через 1 місяць після гіпокінезії		
Епігональний (Г)	44 ± 4 $P_{4-1} < 0,05$	42 ± 4
Епінефральний (Н)	23 ± 3 $P_{H-G} = 0,01$	24 ± 3 $P_{H-G} < 0,005$
Мезентеріальний (М)	33 ± 2 $P_{M-G} < 0,05$ $P_{M-H} < 0,05$ $P_{4-1} < 0,005$	34 ± 2 $P_{M-H} < 0,05$ $P_{4-1} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,05$

ЛІТЕРАТУРА

1. Barker D. J. P. In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. P. Barker // Clin. Science. — 1998. — Vol. 95. — P. 115–128.

2. Friedman J. M. Leptin and the regulation of body weight in mammals [Text] / J. M. Friedman, J. L. Halaas // Nature. — 1998. — Vol. 395. — P. 763–770.

3. Терещенко И. В. Лептин и его роль в организме [Текст] / И. В. Терещенко / Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 40–46.

4. Pollard I. Effect of stress during pregnancy on the development of the fetal testis and their subsequent function in the adult rats [Text] / I. Pollard, S. L. Dyer // J. Endocrinol. — 1985. — Vol. 107. — P. 241–245.

5. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології [Текст]: підручник / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. — Х.: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. — 288 с.

6. Вплив гестаційних негараздів матерів на систему адаптаційних гормонів нащадків (експериментальне дослідження) [Текст] / Л. Ю. Сергієнко, О. В. Картавцева, Г. В. Геращенко [та ін.] // Пробл. ендокрин. патол. — 2004. — № 3. — С. 83–89.

7. Поліендокринопатії та порушення остеогенезу гестаційного походження. Повідомлення 1: Гістоструктур-

ні характеристики функціонального стану та реакції на стрес надниркових залоз нащадків стресованих матерів [Текст] / Н. Г. Малова, Г. В. Геращенко, О. В. Картавцева [та ін.] // Пробл. ендокрин. патол. — 2004. — Т. 2. — С. 69–75.

8. Поліендокринопатії та порушення остеогенезу гестаційного походження. Повідомлення 3: Гістофункціональні особливості яєчника щурів самиць — нащадків стресованих матерів [Текст] / Л. Ю. Сергієнко, Г. В. Геращенко, Г. М. Черевко [та ін.] // Пробл. ендокрин. патол. — 2005. — № 1. — С. 63–71.

9. Поліендокринопатії та порушення остеогенезу гестаційного походження. Повідомлення 4: Гістофункціональний стан щитовидних залоз щурів-нащадків стресованих матерів [Текст] / Л. Ю. Сергієнко, Г. В. Геращенко, Г. М. Черевко [та ін.] // Пробл. ендокрин. патол. — 2006. — № 1. — С. 37–43.

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА ФОРМУВАННЯ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У САМИЦЬ ЩУРІВ — НАЩАДКІВ ГЕСТАЦІЙНО СТРЕСОВАНИХ МАТЕРІВ

Сергієнко Л. Ю., Перець О. В., Картавцева О. В., Бондаренко Т. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Вивчено особливості харчової поведінки та формування жирової тканини у самиць щурів репродуктивного віку, матері яких зазнали соціально-емоційного стресу в першій третині вагітності. Показано, що дорослі стресовані нащадки мають підвищену масу тіла та вісцеральної жирової тканини. Після дії стрес-чинників в післянатальному житті у нащадків стресованих матерів має місце підвищення маси тіла та мезентеріальної фракції жирової тканини на тлі зменшення активності харчування. Висунуто припущення про гестаційно сформовану перебудову в нейроендокринній системі нащадків стресованих матерів, що складає патогенетичну основу формування у них економного типу енергетичного метаболізму та призводить до розвитку ожиріння.

К л ю ч о в і с л о в а: гестаційний стрес, нащадки, харчова поведінка, ожиріння.

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У САМОК КРЫС — ПОТОМКОВ ГЕСТАЦИОННО СТРЕССИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ

Сергиенко Л. Ю., Переч Е. В., Картавцева О. В., Бондаренко Т. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Изучены особенности пищевого поведения и формирования жировой ткани у самок крыс репродуктивного возраста, матери которых подверглись социально-эмоциональному стрессу в первой трети беременности. Показано, что взрослые стрессированные потомки имеют повышенную массу тела и висцеральной жировой ткани. После воздействия стресс-факторов в постнатальной жизни у потомков стрессированных матерей наблюдается повышение массы тела и мезентериального жира на фоне снижения активности питания. Сделано предположение о наличии гестационно сформированной перестройки нейроэндокринной системы у потомков стрессированных матерей, что составляет патогенетическую основу формирования у них экономного типа энергетического обмена и развития ожирения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гестационный стресс, потомки, пищевое поведение, ожирение.

DISTINCTIVE FEATURES OF FEEDING BEHAVIOUR AND THE FAT TISSUE FORMATION IN THE FEMALE RAT OFFSPRING OF MOTHERS STRESSED IN PREGNANCY

L. Yu. Sergienko, O. V. Perets, O. V. Kartavtseva, T. V. Bondarenko

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv

The study was aimed at investigation of distinctive features of feeding behaviour and fat tissue formation in the reproductive aged female rats whose mothers were stressed in the first term of the pregnancy. It has been shown that adult stressed offspring had higher body mass and the visceral fat tissue. The influence of stress factors in postnatal life resulted in the increased body mass and mesenteric fat weight along with the decreased food intake. It has been proposed that the neuroendocrine system change in the offspring of stressed mothers led to the change of the energy metabolism and the development of obesity.

Key words: gestational stress, offspring, feeding behaviour, obesity.