

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

© Коллектив авторов, 2025

УДК 57.024

Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю.

Стресс раннего возраста вызывает зависимые от пола нарушения регуляции сердечно-сосудистой деятельности у взрослых крыс

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Стресс раннего возраста (СРВ) – неблагоприятные и травмирующие события в детстве – связан с повышенным риском развития психических и соматических нарушений в дальнейшей жизни. **Целью работы** было изучение влияния стресса сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ) в раннем онтогенезе на автономную регуляцию сердечного ритма у молодых взрослых крыс обоего пола в условиях физического (удар электрического тока по лапам, FS) и психосоциального эмоционального стресса (наблюдение за крысой, получающей FS, «стресс свидетеля», EmS).

Методика. У ненаркотизированных крыс (подвергнутых МСИ, 32 самца и 28 самок, или выращенных с матерью, 23 самца и 24 самки) регистрировали электрокардиограмму неинвазивным способом с помощью специальной манжетки с закрепленными на ней электродами. Временные и спектральные параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) количественно определяли для каждой 5-минутной записи.

Результаты. В контрольной группе самки показали повышенную базальную ВСР и мощность HF-диапазона по сравнению с самцами. У самок (но не у самцов) после повторного (в течение 5 дней) FS, наблюдали повышение ЧСС и снижение ВСР; EmS вызвал снижение ЧСС. У крыс обоих полов после МСИ развивался гиперактивный фенотип, агрессивность, и снижалась социальная общительность. Нарушения поведения сопровождались повышением базальной ЧСС и снижением ВСР. В группе МСИ в ответ на повторный FS ЧСС увеличилась только у самок, тогда как EmS вызвал повышение ЧСС у крыс обоих полов. При этом после EmS ВСР увеличилась у самок, а у самцов снизилась.

Заключение. СРВ вызывал зависимые от пола нарушения функционирования вегетативной нервной системы у взрослых крыс. Вегетативная дисрегуляция может быть одним из механизмов развития стресс-уязвимости и стресс-индуцированных заболеваний во взрослой жизни.

Ключевые слова: крысы; стресс раннего возраста; вариабельность сердечного ритма; электрошок; психосоциальный стресс свидетеля

Для цитирования: Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю. Стресс раннего возраста вызывает зависимые от пола нарушения регуляции сердечно-сосудистой деятельности у взрослых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 22–37.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю.; сбор материала – Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н.; техническая подготовка материала – Мавренкова П.В.; подготовка иллюстративного материала к публикации – Мавренкова П.В.; написание текста – Мавренкова П.В.; редактирование – Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Карганов Михаил Юрьевич, e-mail: mkarganov@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Оценка физиологического баланса организма при воздействии экстремальных факторов среды» (FGFU-2025-0003) ФГБНУ «НИИОПП».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.03.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu.

Early life stress causes sex-dependent disorders of cardiovascular regulation in adult rats

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

Background. Early life stress (ELS) is caused by adverse and traumatic events in childhood and is associated with an increased risk of developing mental and physical disorders later in life. The **aim** of the study was to investigate the effect of maternal separation and isolation from littermates (MSI) in early ontogenesis on the heart rate autonomic regulation

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

in young adult rats of both sexes under physical (footshock, FS) and psychosocial emotional stress (EmS) (observation of a rat receiving FS, "witness stress").

Methods. Electrocardiograms were recorded noninvasively in non-anesthetized rats (subjected to MSI, 32 males and 28 females, or raised with mother, 23 males and 24 females) using a special cuff with attached electrodes. The heart rate (HR) and time-domain and spectral parameters of the heart rate variability (HRV) were quantified for each 5-min recording.

Results. In the control group, females showed increased basal HRV and HF-range power compared to males. In females (but not in males), after repeated (for 5 days) FS, an increase in HR and a decrease in HRV were observed; EmS caused a decrease in HR. Rats of both sexes after MSI developed a hyperactive phenotype, aggression, and decreased social interaction. Behavioral disorders were accompanied by an increase in basal HR and a decrease in HRV. In the MSI group, in response to repeated FS, HR increased only in females, while EmS caused an increase in HR in rats of both sexes. Moreover, after EmS, HRV increased in females but decreased in males.

Conclusion. ELS caused sex-dependent dysfunctions of the autonomic nervous system in adult rats. Autonomic dysregulation may be one of the mechanisms for stress vulnerability and stress-induced pathologies in adulthood.

Keywords: rats; early life stress; heart rate variability; footshock; psychosocial witness stress

For citation: Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu. Early life stress causes sex-dependent disorders of cardiovascular regulation in adult rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)* 2025; 69(2): 22–37. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

Author's contribution: concept and design of the study – Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu.; collection of material – Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N.; technical preparation of the material – Mavrenkova P.V.; preparation of illustrative material for publication – Mavrenkova P.V.; writing the text – Mavrenkova P.V.; editing the text – Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Mikhail Yu. Karganov*, e-mail: mkarganov@mail.ru

Information about the authors:

Mavrenkova P.V., <https://orcid.org/0000-0001-6987-0096>

Khlebnikova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-0245-305X>

Karganov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5862-8090>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out as part of a state assignment on the topic: "Assessment of the physiological balance of the body under the influence of extreme environmental factors" (FGFU-2025-0003).

Received: 04.03.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Негативные стрессовые переживания, вызванные травмирующими событиями в детстве (стресс раннего возраста, СРВ), связывают с повышенным риском неблагоприятных последствий для соматического и психического здоровья на протяжении всей жизни [1]. Наиболее часто встречающиеся варианты СРВ – эмоциональное пренебрежение и эмоциональное насилие – положительно коррелируют с тяжестью симптомов пограничного расстройства личности (ПРЛ) [2]. Однако нейробиологические механизмы этих корреляционных связей не выяснены. Исследователи предполагают существование нескольких биологических путей, связывающих СРВ с его последствиями у взрослых, включая дисфункцию эндокринной, иммунной и вегетативной нервной системы (ВНС). Маркером функционального состояния ВНС считают вариабельность сердечного ритма (ВСР) – колебания длительности интервалов между последовательными сокращениями миокарда [3]. Анализ ВСР позволяет полу-

чить информацию о модуляции активности двух отделов ВНС. Изменения вегетативного баланса, характеризующиеся сниженной активностью блуждающего нерва, относительным доминированием симпатической ВНС и, как следствие, сниженной ВСР, могут определять эндотип лиц с высоким риском уязвимости к стрессу и развитию психических заболеваний [4]. В частности, пациенты с ПРЛ могут отличаться от здоровых людей по функционированию системы реагирования на стресс, а наиболее травмирующей ситуацией для них является психоэмоциональный стресс при социальном взаимодействии [5]. Имеются данные о том, что у здоровых людей ВСР в покое и в условиях стресса, в том числе, психосоциального, специфична для пола [6, 7]. У пациентов с психическими расстройствами также выявлены гендерные отличия ВСР [8], физиологические основы которых требуют дальнейшего изучения.

Моделирование СРВ на грызунах позволяет проводить более глубокие нейробиологические исследования для установления причинно-следственных связей меж-

ду аверсивными событиями ранней жизни и их предполагаемыми эффектами [9]. Популярной моделью СРВ у крыс служит повторная ежедневная сепарация детенышей от матери (МС) на несколько часов [10]. В ряде исследований получены доказательства влияния этой процедуры на показатели реактивности сердечно-сосудистой системы – частоту сердечных сокращений (ЧСС) и ВСР – у взрослых крыс в условиях острого или хронического иммобилизационного стресса [11, 12]. При этом собственно МС и особенности поведения животных (в частности, высокая агрессивность, которую часто связывают с СРВ), являются независимыми факторами, влияющими на ВНС и, соответственно, на функционирование сердечно-сосудистой системы у взрослых крыс [13]. Другие исследователи свидетельствуют об отсутствии влияния стресса МС на реактивность ВНС во взрослом возрасте [14]. Следует отметить, что в указанных модельных экспериментах использовали только самцов крыс. В доступных базах данных нам не удалось найти данные о влиянии МС на ВСР у самок крыс.

Цель работы заключалась в изучении влияния стресса сепарации детенышей от матери и изоляции от однопометников в раннем онтогенезе на автономную регуляцию сердечного ритма у молодых взрослых крыс обоего пола в условиях физического и психосоциального стресса.

Методика

Животные

Исследование выполнено на крысах Вистар обоего пола ($n=149$, 76 самцов, 73 самки), рожденных и выращенных в виварии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (регистрационный номер в системе «Меркурий» RU1487336). Беременных и лактирующих самок, а в дальнейшем их потомков, составивших контрольные и опытные группы, содержали в условиях контролируемой комнатной температуры и влажности (20–22°C, 40–50%), при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище (сбалансированный гранулированный корм для грызунов, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия). Все эксперименты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 и «Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными», ГОСТ 33215-2014, 33216-2014. Дизайн исследования был одобрен Этическим Комитетом при ФГБНУ НИИОПП (протокол № 2-22 от 12.05.2022).

Дизайн исследования

Новорожденных крысят обоего пола из разных пометов распределяли между кормящими самками, остав-

ляя 6–8 детенышей у каждой самки. Сформированные пометы случайным образом делили на две группы. Крысят одной группы подвергали процедуре ежедневной сепарации от матери и изоляции от однопометников в течение 6–8 ч в период ПНД 2 – ПНД 18 (группа МСИ). В другой группе детенышей ежедневно брали в руки и немедленно возвращали самке (группа Контроль, К). Размер выборки определяли на основе статей, опубликованных другими авторами с похожим протоколом исследования. Молодых крыс отсаживали от самок в ПНД 24. В ПНД 56 начинали тестирование животных. Мы провели две серии экспериментов, в которых первая часть исследования осуществлялась по единой схеме (рис. 1). В ПНД 56–66 тестировали поведение животных с использованием общепринятых методик. В обеих сериях после оценки нарушений поведения в ПНД 67–71 у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и анализировали ВСР у крыс опытных и контрольных групп. Далее в серии 1 животных в течение 5 дней в ПНД 68–74 подвергали дополнительному физическому стрессу (удар тока по лапам, Foot Shock, FS) или психосоциальному эмоциональному стрессу («стресс свидетеля», Emotional Stress, EmS), после чего у животных повторно регистрировали ЭКГ. В ПНД 80–81 крыс декапитировали с помощью гильотины и забирали образцы биологических жидкостей и тканей для дальнейшего исследования. В серии 2 после регистрации фоновой ЭКГ (ПНД 67–71) крыс не беспокоили в течение 4 мес. В ПНД 175–182 у крыс повторно проводили батарею поведенческих тестов, в ПНД 185–205 подвергали часть животных воздействию дополнительного стресса (FS или EmS,) и регистрировали ЭКГ до и после стрессирования. В ПНД 300–307 вновь тестировали поведение, а затем декапитировали (результаты этой части исследования будут приведены в другой статье). Число животных в каждой подгруппе на каждом этапе приведены при изложении результатов исследования.

Моделирование стресса раннего возраста

После спаривания беременных самок содержали в индивидуальных пластиковых клетках (36 × 20 × 14 см) до родов (постнатальный день 0, ПНД 0). В ПНД 1 крысят отделяли от матерей, взвешивали, определяли их пол, а затем перераспределяли между кормящими самками таким образом, чтобы с каждой самкой оставалось по 6–8 детенышей мужского и женского пола из разных пометов, родившихся в один и тот же день. Эти смешанные пометы случайным образом распределяли по двум группам – МСИ и К. В группе МСИ детенышей ежедневно в период ПНД 2–18 отсаживали от матери и однопометников в небольшие пластиковые боксы (6 × 6 × 5 см) со свежей подстилкой и на 6–8 ч переносили в отдельную комнату

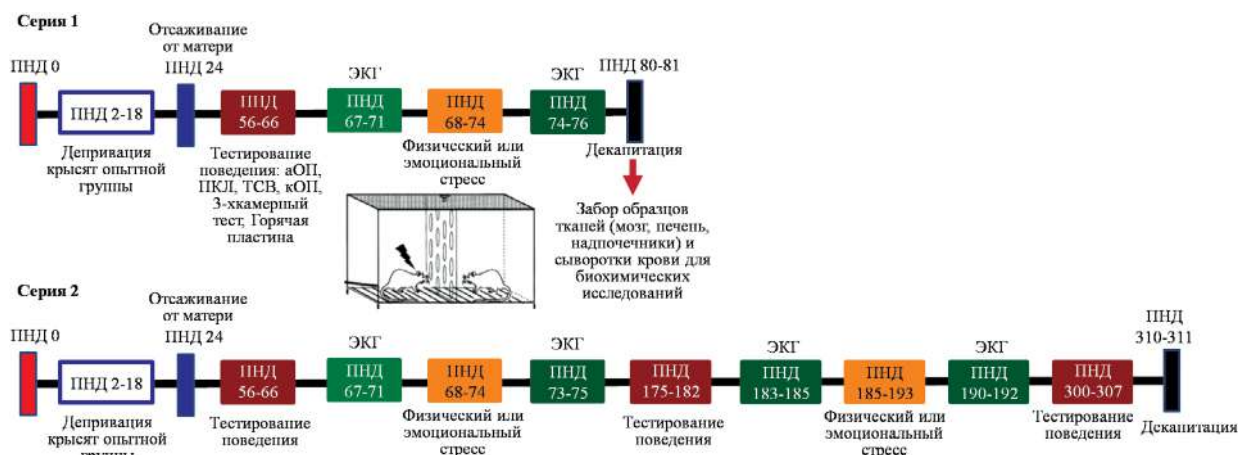


Рис. 1. Схема дизайна исследования.

Цветовая маркировка: красные прямоугольники: день рождения, постнатальный день 0 (ПНД 0); белые: сепарация от матери и изоляция от однопометников в опытной группе; синие: отсаживание от матери; коричневые: тестирование поведения (аОП – автоматизированное открытое поле; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; ТСВ – тест социального взаимодействия; КОП – классическое открытое поле; 3-х камерный тест – тест социального предпочтения и предпочтения социальной новизны; горячая пластина – определение порогов болевой реакции); зеленые: регистрация ЭКГ; оранжевые: дополнительный физический (неизбежный удар тока по лапам) или эмоциональный (стресс свидетеля) стресс; черные: декапитация и сбор биоматериала.

Fig. 1. Schematic diagram of the study design.

Color coding: red rectangles: birthday, postnatal day 0 (PND 0); white: maternal separation and isolation from littermates in the experimental group; blue: weaning from dam; brown: behavioral testing (aOF – automated open field; EPM – elevated plus maze; SIT – social interaction test; cOP – classical open field; 3-chamber test – social preference and social novelty preference test; hot plate – determination of pain thresholds); green: ECG recording; orange: additional physical (unavoidable footshock) or emotional stress (witness stress); black: decapitation and collection of biomaterial.

(t 22–23°C). В группе К крыс ежедневно брали в руки и немедленно возвращали самке. В ПНД 24 молодых крыс отсаживали от самок в новые клетки ($57 \times 37 \times 19$ см) и не беспокоили (за исключением процедуры уборки клеток) до ПНД 56 (начало поведенческих тестов). В каждой клетке содержали животных одного пола, выкормленных одной самкой.

Тестирование поведения

Тесты проводили в дневное время с 9.00 до 17.00; чередуя клетки с животными, выращенными с матерью, и животными, выращенными в условиях сепарации от матери и однопометников (К – МСИ – К – МСИ и т.д.) для снижения влияния фактора суточной активности крыс. Тестирование включало оценку двигательной (горизонтальной) и исследовательской (вертикальной) активности в автоматизированном тесте «открытое поле» (аОП) и классическом тесте «открытое поле» с визуальным наблюдением (кОП). Эти тесты различаются по аверсивным условиям, в частности, по размеру и форме открытого пространства и интенсивности освещения (кОП считается более стрессогенным). Известно, что тестирование в большом ярко освещенном открытом пространстве кОП позволяет выявить половые различия в реакциях животных [15]. Трево-

жно-подобное поведение оценивали в тестах кОП и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Социальное поведение крыс изучали в трехкамерном социальном тесте (ТСТ) и в тесте социального взаимодействия (ТСВ). Каждую крысу тестировали только один раз в день, интервал между тестами составлял не менее 24 ч. Подробное описание тестов приведено в работе [16].

Регистрация ЭКГ и оценка вариабельности сердечного ритма

Запись ЭКГ осуществляли у ненаркотизированных крыс неинвазивным способом на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр-8В» для мелких и средних животных («Нейрософт», Иваново, Россия). Накануне регистрации крысам выбривали шерсть на груди в области размещения активных электродов (Skintact PD-50SFC, 22×22 мм, Леонард Ланг ГмбХ, Австрия), закрепленных на специальной эластичной манжетке. Для улучшения контактов электродов с кожей использовали электродную пасту (Унипаста, «Гельтек-Медика», Москва, Россия). Референтный электрод фиксировали на бедре или на хвосте животного. Крысу помещали в пластиковый рестрейнер ($165 \times 55 \times 55$ мм) норного типа (Open Science, Москва, Россия) и примерно через 5 мин начина-

ли запись ЭКГ, которую регистрировали непрерывно в течение 5 мин. После редактирования ЭКГ под визуальным контролем с целью удаления двигательных артефактов и точной маркировки RR-интервалов для каждой записи в автоматическом режиме (программа «Нейрософт») строили ритмограмму и оценивали временные и спектральные характеристики ВСР.

Во временной области определяли среднюю длительность R-R интервалов (RRNN) и обратную этому показателю величину – частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин); стандартное отклонение нормальных RR-интервалов (standard deviation of the NN interval, SDNN, мс), отражающее как вагусное, так и симпатическое влияние ВНС; коэффициент вариации сердечного ритма – (CV = SDNN/RRNN×100%), по физиологическому смыслу близкий к SDNN, но позволяющий учитывать влияние ЧСС при анализе кардиоритмограммы; квадратный корень из среднего значения квадратов последовательных различий между соседними RR-интервалами (the square root of the mean squared differences of successive NN interval, RMSSD, мс), отражающий вагусную регуляцию ЧСС: чем выше RMSSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции [17]. В настоящей работе мы приводим только значения ЧСС и CV, поскольку направленность изменения временных показателей ВСР совпадала с таковой соответствующих спектральных характеристик.

Для спектрального (частотного) анализа ВСР получали спектр мощности ритмограммы с помощью быстрого преобразования Фурье и оценивали общую мощность спектра (total power, TP; мс²), а также абсолютную (мс²) и относительную (%) мощность стандартных частотных диапазонов. С учетом физиологических особенностей крыс выделяют следующие параметры спектрального анализа ВСР при 5-минутной записи ЭКГ: очень низкая частота (very low frequency, VLF – 0.06–0.19 Гц – отражает влияние центральных отделов нервной системы), низкая частота (low frequency, LF – 0.20–0.79 Гц – отражает воздействие как симпатической, так и парасимпатической ВНС), и высокая частота (high frequency, HF – 0.8–3.5 Гц – отражает вагусную регуляцию ЧСС) [17, 18]. Учитывали также нормализованные показатели мощности LF_n и HF_n (LF или HF / (TP – VLF), н.е.) и индекс вегетативного баланса (LF/HF).

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили по алгоритму статистического пакета программ «STATISTICA 8» (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, США). В случае соответствия распределения данных нормальному закону (критерий Колмогорова–Смирнова) для сравнения средних значений нескольких независимых выборок при-

меняли Factorial ANOVA или Repeated measures ANOVA с апостериорным сравнением средних значений вариант дисперсионного комплекса по критерию Ньюмана–Кейлса, а данные представляли в виде $M \pm s.e.m.$ Оценивали влияние факторов: «Группа» (градации «К» и «МСИ»), «Пол» (градации «самцы» и «самки»). Для первого этапа экспериментов дополнительно оценивали влияние фактора «Серия» (градации «С1» и «С2»), для второго этапа – влияние факторов «Стресс» (градации «FS» и «EmS») и «Этап» (градации «До стресса» и «После стресса»). Если гипотезу о нормальном характере распределения данных отвергали, то для сравнения выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни с FDR-поправкой на множественность сравнений. Для сравнения зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Результаты, полученные с помощью непараметрических методов анализа, представляли в виде медианы с первым и третьим квартилями – Me (Q1; Q3). Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты

В возрасте 2 мес (ПНД 56) не было выявлено влияния фактора «Серия» на оцениваемые показатели ВСР у крыс, что позволило объединить данные, полученные на этом сроке наблюдения в двух сериях, и сформировать 4 экспериментальные группы: самцы-К ($n=23$), самцы-МСИ ($n=32$); самки-К ($n=24$); самки-МСИ ($n=28$).

На этом сроке тестирования поведения крысы-МСИ демонстрировали гиперактивный фенотип: повышенную по сравнению с К локомоторную и исследовательскую активность, сниженный уровень тревожности и неагрессивных социальных контактов, повышенный уровень агрессивности (табл. 1). Вес животных-МСИ был несколько меньше, чем в К (см. табл. 1). Подробный анализ поведения животных приведен в работе [16].

Помещение крыс в рестрейнер на время регистрации ЭКГ мы рассматривали как легкий физический стресс (кратковременное ограничение двигательной активности). В этих условиях влияние фактора «Группа» на ЧСС не достигало уровня статистической значимости [$F(1, 103)=2,23, p=0,13$]. Отметим, однако, что и у самцов и у самок в группах МСИ ЧСС была несколько выше, чем в К (рис. 2, а/а). На CV оказывал влияние как фактор «Пол» [$F(1, 103)=5,43, p=0,02$], так и фактор «Группа» [$F(1, 103)=6,40, p=0,01$]. У самок-К значения показателя были выше, чем у самцов-К, в группе МСИ величина CV статистически значимо не различалась у самцов и самок (рис. 2, б/б). Межгрупповое сравнение показало, что у самок-МСИ CV был снижен по сравнению с К.

Анализ спектральных характеристик ВСР выявил влияние фактора «Группа» на расчетные показатели спек-

Таблица 1/Table 1

Характеристики поведения самцов и самок крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ), в возрасте 2 мес

Characteristics of behavior of two month old male and female rats raised with their mother (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI)

	Вес (г) Weight (g)	ЛА (см) LA (sm)	ИА (стойки) EA (rearings)	Предпочтение ОП (%) Preference of OA (%)	Агрессивность (с) Aggressiveness (s)	Социальность (с) Sociality (s)
Результаты многофакторного дисперсионного анализа Results of Factorial ANOVA						
Группа/Group $F(1,103), p$	6,34, $p=0,011$	5,86, $p=0,017$	2,98, $p=0,085$	7,70, $p=0,006$	5,08, $p=0,03$	6,36, $p=0,015$
Пол \ Sex: $F(1, 103), p$	0,94, $p=0,334$	42,51, $p<0,0001$	32,34, $p<0,0001$	0,68, $p=0,41$	13,46, $p=0,0006$	0,82, $p=0,37$
Значения показателей поведенческих тестов ($M \pm s.e.m.$) Values of behavioural test results ($M \pm s.e.m.$)						
Самцы-К Males-C	175,48 $\pm$ 7,09	1546,74 $\pm$ 132,74	19,30 $\pm$ 1,99	9,45 $\pm$ 1,54	46,83 $\pm$ 17,76	219,94 $\pm$ 19,40
Самцы-МСИ Males-MSI	165,38 $\pm$ 6,71	2066,22 $\pm$ 141,02	25,59 $\pm$ 2,36	18,31 $\pm$ 3,07	122,75 $\pm$ 18,20	189,63 $\pm$ 17,40
Самки-К Females-C	174,92 $\pm$ 3,93	2640,04 $\pm$ 131,41	35,71 $\pm$ 2,83	13,14 $\pm$ 2,15	27,83 $\pm$ 7,02	249,67 $\pm$ 16,96
Самки-МСИ Females-MSI	153,96 $\pm$ 5,67	2798,57 $\pm$ 140,47	36,93 $\pm$ 2,18	19,00 $\pm$ 2,81	69,50 $\pm$ 15,40	191,71 $\pm$ 15,46

Примечание. ЛА и ИА – локомоторная и исследовательская (вертикальная) активность за 10 мин в тесте автоматизированного открытого поля; Предпочтение ОП – время пребывания в открытых руках приподнятого крестообразного лабиринта / общее время нахождения в открытых и закрытых руках*100% – отражает уровень тревожности животных; Агрессивность и Социальность – суммарное время агрессивных и неагрессивных социальных взаимодействий за 15 мин наблюдения; F, p – результаты многофакторного дисперсионного анализа, отражающие влияние факторов «Группа» и «Пол» на показатели поведения. Жирным шрифтом выделены статистически значимые влияния факторов.

Notes. LA and EA – locomotor and exploratory (vertical) activity for 10 min in the automated open field test; Preference OA – time spent in the open arms of the elevated plus maze / total time spent in the open and closed arms*100% – reflects the level of animal anxiety; Aggressiveness and Sociality – total time of aggressive and non-aggressive social interactions for 15 min of observation; F, p – Factorial ANOVA statistics for factors “Group” and “Sex”. The significant statistics are shown in bold.

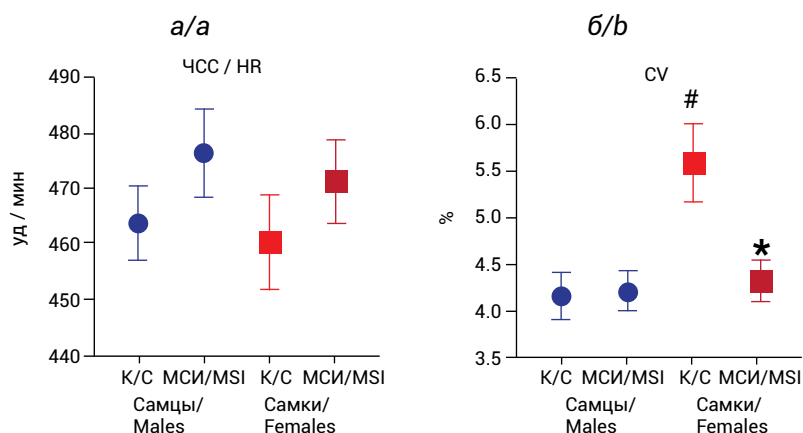


Рис. 2. Частота сердечных сокращений (ЧСС, а) и коэффициент вариабельности сердечного ритма (CV, б) у самцов (синие кружки) и самок (красные квадратики) крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ) при регистрации ЭКГ в возрасте 2 мес. На время записи ЭКГ крыс помещали в пластиковый рестрейнер. * $p<0,01$ по сравнению с К; # $p<0,01$ по сравнению с соответствующей подгруппой самцов (критерий Ньюмана–Кеулса).

Fig. 2. Heart rate (HR, a) and coefficient of heart rate variability (CV, b) in male (blue circles) and female (red squares) rats raised with their mothers (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI) during ECG recording at the age of 2 months. Along the abscissa axis (a) – beats per minute. During the ECG recording, the rats were placed in a plastic restrainer. * $p<0.01$ compared with C; # $p<0.01$ compared with the corresponding subgroup of males (Newman–Keuls test).

тральных диапазонов LFn, HFn, LF / HF, VLF% и HF% (табл. 2). Фактор «Пол» влиял на общую мощность спектра и абсолютные значения спектральной мощности стандартных диапазонов. Взаимодействие факторов показано для TP, HF, LFn, HFn, LF / HF, LF%, HF% (табл. 2).

Апостериорный анализ спектральных характеристик ВСР показал, что в группе К значения показателей TP (рис. 3, а/а) и HF (рис. 3, з/д) у самок были выше, чем у самцов; у самок-МСИ эти показатели были снижены по сравнению с соответствующим К, и не отличались от соответствующих показателей у самцов-МСИ. У самок-МСИ величина показателя LFn была больше, величина HFn – меньше, чем у самок-К (рис. 3, д/е), а величина индекса вегетативного баланса (LF / HF) превышала соответствующие значения у самок-К и самцов-МСИ (рис. 3, е/ф). Спектральная плотность мощности VLF-диапазона была выше у самцов-МСИ по сравнению с контрольными значениями показателя (рис. 3, б/б). Для спектральной мощности LF-диапазона не было выявлено ни внутригрупповых, ни межгрупповых различий (рис. 3, в/с), однако, в целом, у самок этот показатель был больше, чем у самцов.

Процентный вклад спектральной плотности мощности разных диапазонов у самцов-МСИ статистически значимо не отличался от значений показателей у самцов-К (рис. 4, а/а; б/б). У самок-МСИ существенно возрастал вклад VLF и LF диапазонов, тогда как вклад HF-диапазона снижался по сравнению с самками-К (рис. 4, в/с; з/д). Внутригрупповой анализ не выявил различий между самками и самцами соответствующих групп.

Вторую часть исследования, связанную с дополнительным физическим (FS) или эмоциональным (EmS)

стрессом, проводили на животных Серии 1. Контрольные и опытные группы самцов и самок разделили на подгруппы по типу стресса: самцы-К-FS ($n=13$), самцы-К-EmS ($n=13$), самцы-МСИ-FS ($n=12$), самцы-МСИ-EmS ($n=12$), самки-К-FS ($n=12$), самки-К-EmS ($n=12$), самки-МСИ-FS ($n=11$), самки-МСИ-EmS ($n=11$).

Дисперсионный анализ выявил влияние на ЧСС факторов «Группа» [$F(1, 87) = 43,32, p<0,0001$: у крыс-МСИ ЧСС была выше, чем в контроле] и «Этап» [$F(1, 87) = 15,24, p=0,0002$: после стрессорного воздействия ЧСС увеличивалась по сравнению с исходными значениями]. Было показано взаимодействие факторов «Группа» × «Этап» [$F(1, 87) = 10,163, p=0,002$: после стресса ЧСС в большей степени увеличивалась у крыс-МСИ, «Группа» × «Этап» × «Тип стресса» $F(1, 87) = 6,790, p=0,011$; у крыс-К FS приводил к увеличению ЧСС, а EmS – к снижению ЧСС; у крыс-МСИ оба вида стресса вызывали повышение ЧСС] и «Пол» × «Группа» × «Тип стресса» [$F(1, 87) = 4,569, p=0,035$; у самцов оба вида стресса приводили к увеличению ЧСС, у самок ЧСС возрастала только после FS] (рис. 5, а/а; б/б). Отличий по ЧСС между самцами и самками внутри каждой подгруппы не было выявлено.

На величину CV влияли факторы «Группа» [$F(1, 87) = 12,34, p=0,0007$: у крыс-МСИ показатель ниже, чем в К], «Пол» [$F(1, 87) = 5,34, p=0,023$: у самок CV выше, чем у самцов] и «Тип стресса» [$F(1, 87) = 5,92, p=0,017$: CV ниже в подгруппе EmS по сравнению с FS]. Взаимодействие было показано для факторов «Этап» × «Группа» × «Пол» [$F(1, 87) = 8,63, p=0,004$: у самок-МСИ значение CV, исходно более низкое, чем в К, снижалось после стресса; у самцов-МСИ до стресса сниженные зна-

Таблица 2/Table 2

Результаты факторного дисперсионного анализа для спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у самцов и самок крыс, выращенных с матерью или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников

The results of Factorial ANOVA for spectral indices of heart rate variability in male and female rats raised with their mother or in conditions of maternal separation and isolation from littermates

	TP	VLF	LF	HF	LFn (HFn)	LF / HF	VLF%	LF%	HF%
Группа Group	0,11; 0,739	2,71; 0,102	0,56; 0,454	3,39; 0,068	12,18; 0,0007	10,04; 0,002	8,43; 0,004	3,34; 0,071	12,11; 0,0007
Пол Sex	7,90; 0,006	6,43; 0,013	6,94; 0,01	5,28; 0,023	1,58; 0,212	3,50; 0,064	0,10; 0,751	2,03; 0,157	0,04; 0,846
Группа × Пол Group × Sex	4,49; 0,036	0,86; 0,357	0,70; 0,406	5,98; 0,016	4,10; 0,045	4,31; 0,040	1,07; 0,302	3,75; 0,050	2,89; 0,092

Примечание. Значения $F(1, 102)$ и p – статистики влияния факторов и их взаимодействия на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма. TP – общая мощность спектра; VLF (0,06–0,19 Гц) – очень низкая частота; LF (0,20–0,79 Гц) – низкая частота; HF (0,8–3,5 Гц) – высокая частота. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Note. $F(1, 102)$ and p – statistics of the influence of factors and their interaction on the spectral indices of heart rate variability. TP – total spectrum power; VLF (0.06–0.19 Hz) – very low frequency; LF (0.20–0.79 Hz) – low frequency; HF (0.8–3.5 Hz) – high frequency. The significant statistics are shown in bold.

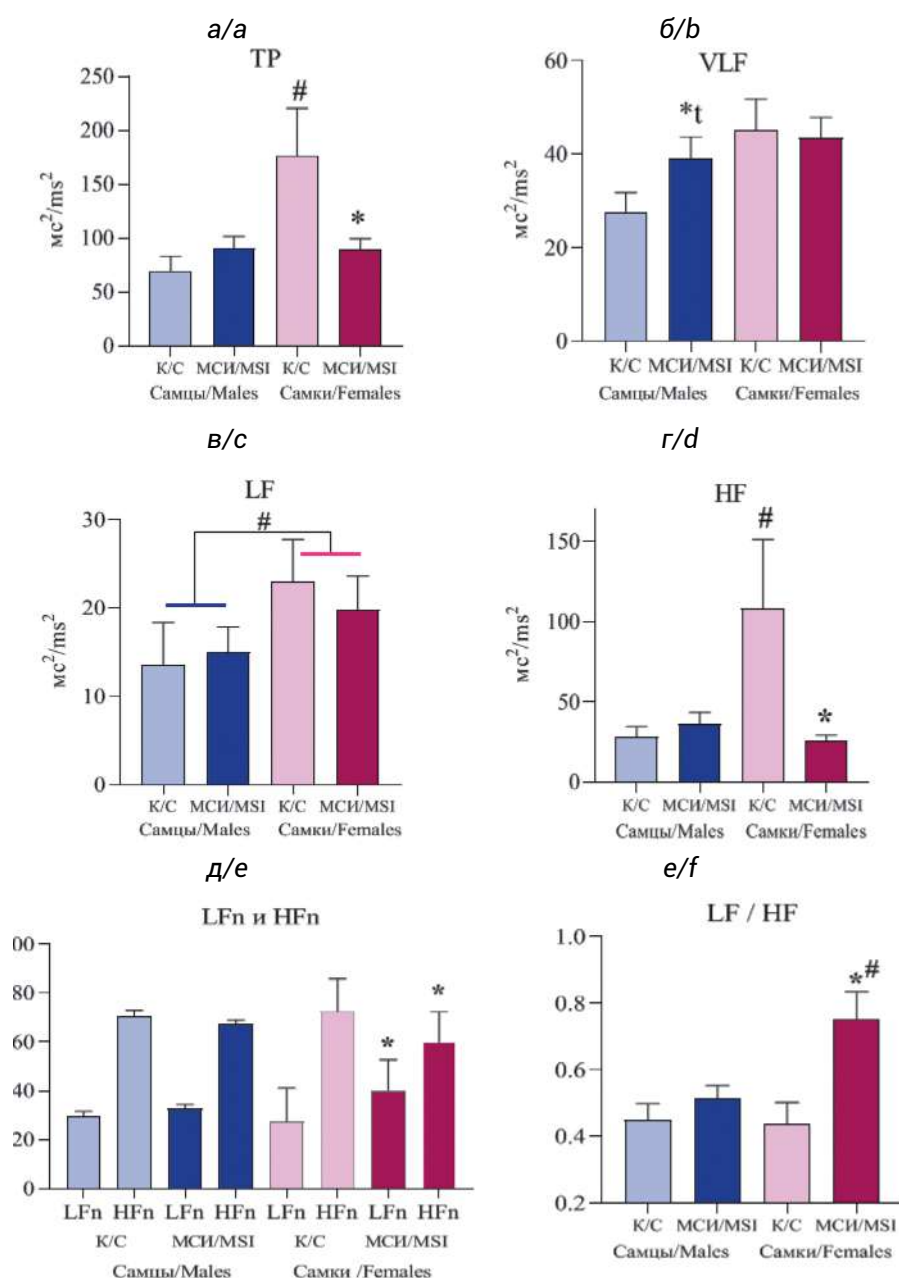


Рис. 3. Спектральные характеристики variability сердечного ритма у самцов (синие столбики) и самок (красные столбики) крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ) при регистрации ЭКГ в возрасте 2 мес. На время регистрации крыс помещали в пластиковый рестрейнер. TP (а) – общая мощность спектра; VLF (б), LF (в) и HF (г) – мощность спектра в диапазоне очень низких (0,06–0,19 Гц), низких (0,20–0,79 Гц) и высоких (0,8–3,5 Гц) частот соответственно. Б: LFn и HFn (д) – LF (или HF)/(TP – VLF); LF/HF (е) – индекс вегетативного баланса. * $p < 0,05$; * $p < 0,1$ (тенденция) по сравнению с К; # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой самцов.

Fig. 3. Spectral characteristics of heart rate variability in male (blue bars) and female (red bars) rats raised with their mothers (M) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSL) during ECG recording at the age of 2 months. During the recording, the rats were placed in a plastic restrainer. TP (a) – total spectral power; VLF (b), LF (c) and HF (d) – spectral power band of very low (0.06–0.19 Hz), low (0.20–0.79 Hz) and high (0.8–3.5 Hz) frequencies, respectively. B: LFn and HFn (e) – LF (or HF) / (TP – VLF); LF / HF (f) – autonomic balance index. * $p < 0.05$; * $p < 0.1$ (trend) compared to C; # $p < 0.05$ compared to the corresponding subgroup of males.

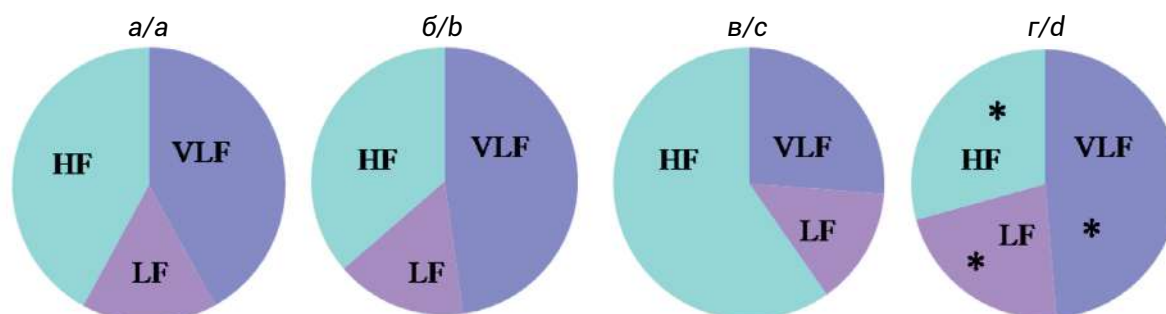


Рис. 4. Относительная мощность спектральных диапазонов у самцов (а и б) и самок (в и г) крыс, выращенных с матерью (К – а и в) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ – б и г) при регистрации ЭКГ в возрасте 2 мес. На время регистрации крыс помещали в пластиковый restrainer. VLF – очень низкие (0,06–0,19 Гц), LF – низкие (0,20–0,79 Гц) и HF высокие (0,8–3,5 Гц) частоты. * $p < 0,05$ по сравнению с К.

Fig. 4. Relative power of spectral bands in male (a and b) and female (c and d) rats raised with their mothers (C – a and c) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI – b and d) during ECG recording at the age of 2 months. During the recording, the rats were placed in a plastic restrainer. VLF – very low frequencies (0.06–0.19 Hz), LF – low frequencies (0.20–0.79 Hz) and HF – high frequencies (0.8–3.5 Hz). * $p < 0.05$ compared to C.

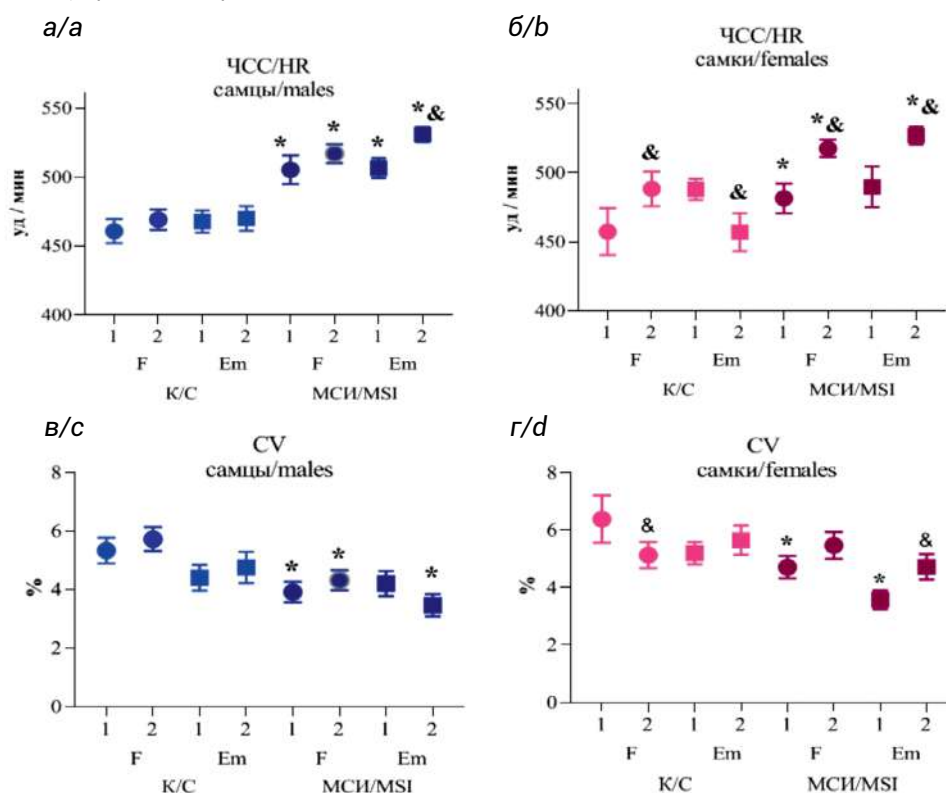


Рис. 5. Влияние физического (F) и психоэмоционального (Em) стресса на частоту сердечных сокращений (А, Б) и вариабельность сердечного ритма (В, Г) у самцов (А, В) и самок (Б, Г) крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ).

По оси абсцисс: 1 и 2 – тестирование до и после стресса; F (Foot Shock) – неизбежные удары электрическим током; Em (Emotional Stress) – «стресс свидетеля». * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой К, & $p < 0,05$ по сравнению со значениями показателя до начала стрессирования (критерий Ньюмана–Кеулса)

Fig. 5. Effect of physical (F) and psychoemotional (Em) stress on heart rate (A, B) and heart rate variability (C, D) in male (A, C) and female (B, D) rats raised with their mother (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI).

Along the abscissa axis: 1 and 2 – pre- and post-stress testing; F (Foot Shock) – unavoidable electric shocks; Em (Emotional Stress) – “witness stress”. * $p < 0.05$ compared to the corresponding group C, & $p < 0.05$ compared to the onset of stress (Newman–Keuls criterion)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

чения CV не достигали уровня статистической значимости, но после стресса были ниже, чем у самцов-К], «Этап» × «Пол» × «Тип стресса» [$F(1, 87) = 4,73, p=0,032$: фоновые значения показателя были снижены у крыс-МСИ по сравнению с К, после EmS CV снижался в группе МСИ], на уровне тенденции – «Этап» × «Группа» × «Тип стресса» [$F(1, 87) = 3,68, p=0,058$]. Фоновые значения CV у самцов-МСИ и самок-МСИ были снижены по сравнению с соответствующими подгруппами К (рис. 5, в/с, з/д). У самцов-МСИ-FS и -EmS показатель оставался ниже соответствующих контрольных значений. У самок-К-FS CV снижался по сравнению с исходным уровнем. У самок-МСИ CV увеличивался после стресса, причем в случае EmS увеличение было статистически значимым (рис. 5, з/д).

Анализ спектральных характеристик ВСР показал, что общая мощность спектра (TP) исходно не различалась в подгруппах FS и EmS ни в группе К, ни в группе МСИ у самцов (рис. 6, а/а) и самок (рис. 6, б/б) крыс. При этом до стрессирующего воздействия значения показателя у самцов-МСИ были ниже, чем у самцов-К; сниженный по сравнению с К уровень TP у самцов-МСИ сохранялся после стресс-воздействий. У самцов-К-EmS, как и у самцов-МСИ-EmS TP снижалась по сравнению с исходными значениями показателя. У самцов-К-EmS и самцов-МСИ-EmS уровень TP был ниже, чем значения показателя в соответствующей подгруппе FS. У самок-МСИ-EmS величина TP после стресса была ниже, чем у самок-МСИ-FS (рис. 6, б/б). В остальных подгруппах самок ни межгрупповое, ни внутригрупповое сравнение не выявило статистически значимых отличий величины TP.

Нормализованные показатели LFn (рис. 6, в/с, з/д) и HFn (рис. 6, д/е, е/ф), а также индекс LF/HF (рис. 6, ж/г, з/х) до начала стрессирования не различались у крыс обоего пола ни в внутри каждой группы (сравнения К-FS / К-EmS и МСИ-FS / МСИ-EmS), ни между группами (сравнения К-FS / МСИ-FS и К-EmS / МСИ-EmS). После FS у самцов-МСИ и самок-МСИ уровень LFn повышался, а уровень HFn снижался по сравнению с исходными значениями показателя и превышал (для LFn) или был ниже (для HFn) соответствующих показателей в К. Соответственно, LF/HF возрастал по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с К. После EmS межгрупповые отличия в уровне этих показателей не были выявлены ни у самцов, ни у самок. Внутригрупповое сравнение показало, что у самцов-МСИ после EmS уровень LFn был выше, а уровень HFn ниже, чем у самцов-МСИ после FS (соответственно, отношение LF/HF было выше после EmS, чем после FS). У самок такого отличия не наблюдали. Анализ процентного вклада частот разного диапазона в общую мощность спектра выявил снижение HF%

у самцов-МСИ-FS по сравнению с соответствующим значением в группе самцов-К-FS; у самок-МСИ увеличивался LF% как после FS, так и после EmS (рис. 6, u/i, κ/к).

Анализ вклада в общую мощность спектра разных частотных диапазонов до начала стрессирования не выявил отличий между подгруппами FS и EmS ни у самцов, ни у самок крыс МСИ и К. При этом у самцов-МСИ-FS и самцов-МСИ-EmS мощность HF-диапазона была ниже, чем в соответствующих контрольных подгруппах (табл. 3). После EmS самцы опытной и контрольной групп демонстрировали снижение мощности HF-диапазона по сравнению с исходным уровнем. У самцов-К-EmS после стресса были снижены уровни HF- и LF-диапазонов по сравнению с соответствующими значениями у самцов-К-FS. У самцов-МСИ-EmS после стресса снижалась мощность VLF- и HF-диапазонов по сравнению с исходным уровнем и с соответствующей контрольной подгруппой, а мощность VLF- и LF-диапазонов была меньше, чем в группе самцы-МСИ-FS. У самок-К-FS снижалась мощность HF-диапазона по сравнению с исходным уровнем, а у самок-МСИ-FS после стресса отмечали повышенную мощность LF-диапазона по сравнению со значением показателя у самок-К-FS. В подгруппе самки-МСИ-EmS после стресса мощность LF- и HF-диапазонов была ниже, чем у самок-МСИ-FS, а мощность HF-диапазона снижалась по сравнению с исходным значением

Обсуждение

Результаты тестирования поведения свидетельствуют о том, что использованный в нашем исследовании протокол CPB с многократной 6-часовой сепарацией детенышей от матери и изоляции от однопометников приводил к развитию однонаправленных нарушений поведения у молодых взрослых крыс обоего пола, включая повышенную двигательную активность и агрессивность животных, сниженную общительность и тревожность, меньший вес крыс-МСИ. Эти нарушения были в большей степени выражены у самцов, чем у самок. Полученные данные не противоречат результатам других исследований со сходным дизайном [19, 20] и позволяют предположить наличие у крыс-МСИ отклонений в развитии нервной системы, обуславливающих изменения стресс-реактивности взрослых животных. Адаптационный потенциал организма и устойчивость/уязвимость к аллостатической нагрузке в значительной степени определяются функционированием ВНС, которое, в свою очередь, зависит от пола (наряду с другими генетическими и средовыми факторами). Последствия CPB для базальных характеристик и реактивности автономной нервной системы во взрослом возрасте могут существенно различаться у особей мужского и женского пола [21]. Удобным биологическим маркером

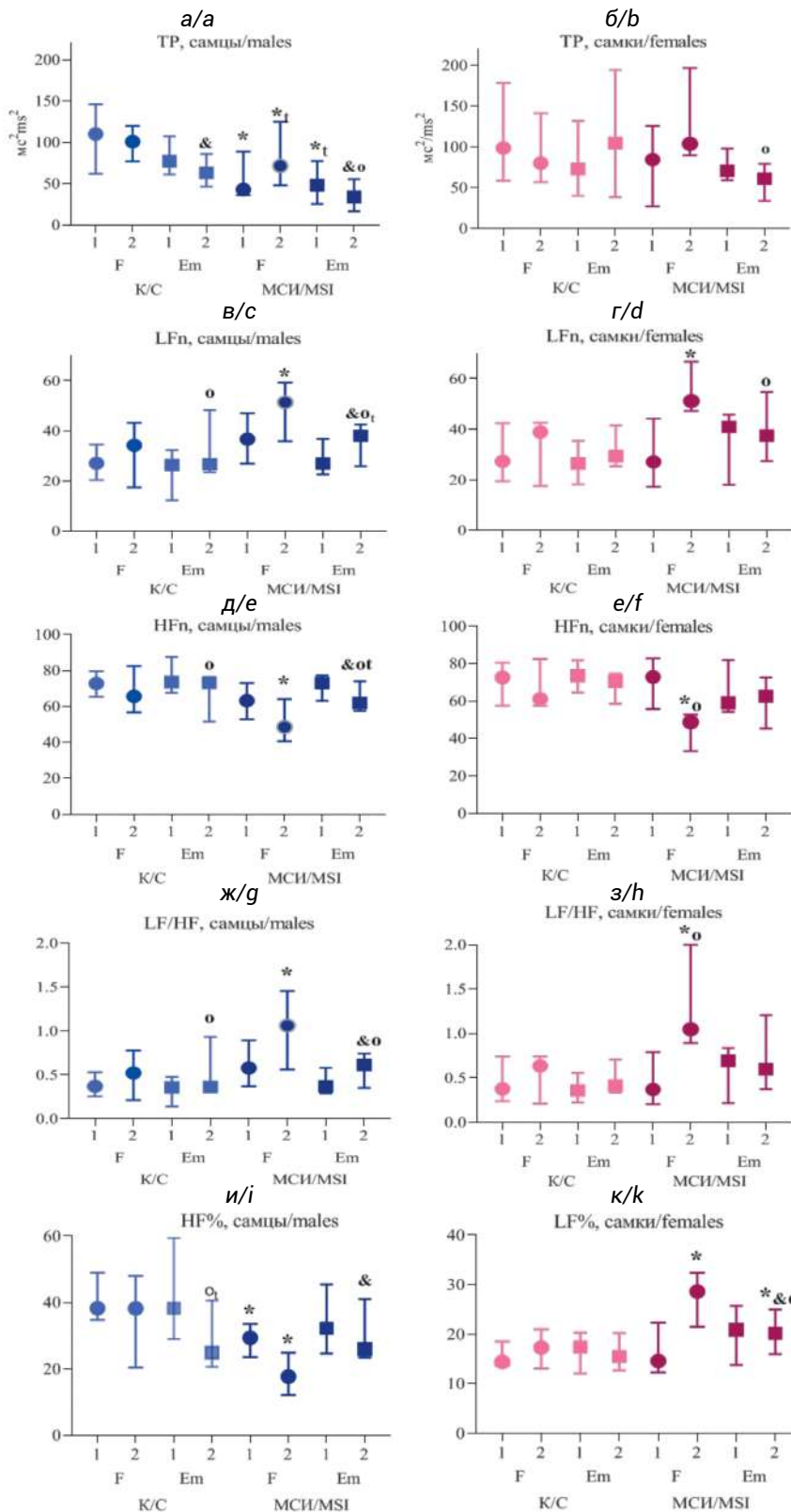


Рис. 6. Влияние физического (F) и психоэмоционального (Em) стресса на общую мощность спектра (TP), расчетные показатели мощности частотных диапазонов и индекс вегетативного баланса (LF / HF) у самцов (синие фигуры) и самок (красные фигуры) крыс, выращенных с матерью (K) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ).

По оси абсцисс: 1 и 2 – тестирование до и после стресса; F (Foot Shock) – неизбежные удары электрическим током; Em (Emotional Stress) – «стресс свидетеля». * $p < p_{кр}$; * $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой K, & $p < p_{кр}$ по сравнению со значениями показателя до начала стрессирования; ° $p < p_{кр}$; ° $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой FS (критерий Манна–Уитни с FDR поправкой для межгрупповых сравнений и критерий Вилкоксона для внутригрупповых сравнений).

Fig. 6. Effect of physical (F) and psychoemotional (Em) stress on the total spectrum power (TP), calculated indices of spectral bands power and the autonomic balance index (LF/HF) in male (blue figures) and female (red figures) rats raised with their mothers (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI).

Along the abscissa axis: 1 and 2 – pre- and post-stress testing; F (Foot Shock) – unavoidable electric shocks; Em (Emotional Stress) – “witness stress”. * $p < p_{cr}$; * $p_{cr} < p < 0.05$ compared to the corresponding K group, & $p < p_{cr}$ compared to the values of the index before the onset of stress; ° $p < p_{cr}$; ° $p_{cr} < p < 0.05$ compared with the corresponding FS subgroup (Mann–Whitney test with FDR correction for intergroup comparisons and Wilcoxon test for intragroup comparisons).

Таблица 3/Table 3

Влияние физического (FS) или психоэмоционального стресса (EmS) на мощности спектральных диапазонов очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот у самцов и самок крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и однопометников (МСИ)

Effect of physical (FS) and psychoemotional stress (EmS) on the spectral bands power of the very low frequency (VLF), low frequency (LF) and high frequency (HF) in male and female rats raised with their mother (C) or in conditions of maternal separation and littermates (MSI)

	VLF		LF		HF	
	До/Before	После/After	До/Before	После/After	До/Before	После/After
Самцы-К-FS Males-C-FS	48,1 [31,4; 61,8]	47,7 [32,2; 73,6]	15,6 [6,0; 20,0]	16,0 [9,3; 22,7]	35,9 [31,2; 69,0]	37,8 [29,8; 58,3]
Самцы-К-EmS Males-C-EmS	30,1 [21,0; 48,5]	37,6 [12,5; 50,3]	8,9 [5,9; 12,6]	5,7^{ot} [4,7; 18,6]	31,8 [21,2; 44,0]	17,7 & ^{ot} [12,6; 23,4]
Самцы-МСИ-FS Males-MSI-FS	26,7 [17,5; 50,3]	40,3 [27,3; 68,7]	7,2 [5,4; 10,2]	11,8 [7,7; 21,6]	15,3 * [8,7; 22,7]	11,8 * [8,2; 20,1]
Самцы-МСИ-EmS Males-MSI-EmS	32,2 [11,8; 41,5]	18,8* & o [9,8; 27,1]	4,9 [2,4; 14,6]	5,7 o [1,9; 9,4]	12,9* [7,5; 21,7]	8,2 * & [5,9; 12,8]
Самки-К-FS Females-C-FS	37,6 [28,4; 123,6]	30,8 [19,2; 58,0]	17,9 [8,9; 66,7]	12,0 [7,4; 28,3]	52,7 [18,6; 121,7]	42,4 & ^t [18,6; 54,3]
Самки-К-EmS Females-C-EmS	21,9 [15,8; 45,3]	37,7 [21,6; 64,5]	14,5 [5,1; 22,7]	12,9 [7,8; 27,7]	24,7 [16,1; 54,3]	26,6 [15,3; 67,9]
Самки-МСИ-FS Females-MSI-FS	31,7 [7,3; 51,1]	42,7 [34,7; 63,4]	14,6 [3,4; 23,4]	24,6 *^t [19,4; 33,6]	27,0 [16,9; 33,5]	23,7 [16,6; 37,7]
Самки-МСИ-EmS Females-MSI-EmS	24,9 [18,6; 48,7]	27,3 ^o [16,7; 44,8]	16,0 [10,2; 18,0]	10,8 o [4,8; 18,9]	29,0 [21,5; 15,0]	15,0 & o [11,7; 26,9]

Примечание. ^o $p < p_{кр.}$, ^{ot} $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой FS; * $p < p_{кр.}$; *^t $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой К; & $p < 0,05$ по сравнению с фоновым значением показателя.

Note. ^o $p < p_{cr.}$, ^{ot} $p_{cr} < p < 0.05$ compared with the corresponding FS subgroup; * $p < p_{cr.}$; *^t $p_{cr} < p < 0.05$ compared with the corresponding C subgroup; & $p < 0.05$ compared with the initial value of the indicator.

симпатической и парасимпатической активности ВНС являются показатели работы сердечно-сосудистой системы – оценивая основные параметры хронотропности и ВСР, можно получить представление о лежащих в основе вегетативных изменениях в зависимости от пола и поведенческого статуса.

В представленной работе мы попытались ответить на два вопроса: 1) как МСИ влияет на базальные характеристики регуляции сердечного ритма у самцов и самок крыс? 2) как, в зависимости от пола, изменятся эти показатели после многократного действия физического стресса (неизбегаемые удары электрического тока по лапам) или психосоциального эмоционального стресса (наблюдение за крысой, получающей удары тока)?

В контрольной группе не было половых различий по ЧСС, при этом ВСР была выше у самок, чем у самцов по временным (CV) и частотным (TP, HF) показателям.

В одном из немногочисленных экспериментальных исследований половых особенностей вегетативной регуляции различных функциональных состояний у животных, оцениваемых на основании показателей ЧСС / ВСР, было показано, что самки крыс линии Вистар демон-

стрировали повышенную ЧСС и сниженную активность симпатического отдела ВНС (по временным показателям ВСР) по сравнению с самцами [17]. Самки (но не самцы) с более высокой базальной ЧСС и более низким индексом активности парасимпатической ВНС демонстрировали высокий уровень тревожности в тесте ОП. Напротив, только у самцов паттерн ВСР со сниженной активностью симпатической ВНС коррелировал со сниженным уровнем тревожности. Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что половые различия в базальном вегетативном статусе влияют на поведение животных. Другие авторы получили сходные результаты: у самок крыс дикого типа (Groningen) в условиях свободного перемещения была выявлена большая, чем у самцов, ВСР, опосредованная блуждающим нервом, и неожиданно высокая ЧСС, как во время 12-часовой светлой/неактивной, так и 12-часовой темной/активной фазы суточного цикла [22]. Эти результаты воспроизводят парадоксальный хронотропный контроль работы сердца, о котором сообщалось в метаанализах данных, полученных на людях: женщины в различных условиях, в том числе, в состоянии покоя, имеют более высокую ЧСС и более высокий уровень актив-

ности блуждающего нерва и ВСР, чем мужчины [6, 23], хотя можно было ожидать, что высокая вагусно-опосредованная ВСР будет связана со сниженной ЧСС. Авторы высказывают гипотезу о меньшей чувствительности миокарда женщин к ацетилхолину. Кардиографические исследования подкрепляются данными функциональной магнитно-резонансной томографии, которые также указывают на половые различия в вегетативной регуляции в состоянии покоя и при стрессе на уровне нейронных сетей мозга [24].

В нашем исследовании изменения показателей ЧСС / ВСР у крыс-МСИ показали, что СРВ в большей степени отразился на работе ВНС самок. Снижение ВСР и вагусной активности (мощности HF-диапазона), наряду с повышением относительной мощности VLF- и LF-диапазонов и ЧСС, отражает усиление симпатических и центральных влияний на вегетативный статус самок-МСИ и свидетельствуют о росте напряжения регуляторных систем и мобилизации функциональных резервов организма. У самок-МСИ наблюдали лишь тенденцию к увеличению ЧСС и абсолютной мощности VLF-диапазона частот, что также можно ассоциировать с некоторым повышением симпатического тонуса. Отметим, что у самок-МСИ сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатической активности ВНС (LF/HF) был значимо больше, по сравнению со значением показателя у самцов. Возможно, благодаря этим регуляторным механизмам нарушения в поведении самок-МСИ менее выражены, чем у самцов-МСИ.

К настоящему времени всего в нескольких экспериментальных исследованиях изучали связь между ранним неблагоприятным опытом и сердечно-сосудистой дисфункцией с использованием модели ежедневной МС. В некоторых работах было показано, что стресс, связанный с МС в первые две недели жизни крысят, существенно не изменяет симпато-вагальный баланс у взрослых самцов линий BHR (borderline hypertensive rats) и WKY (Wistar Kyoto) и не оказывает какого-либо четкого влияния на базовую ЧСС [12, 25]. В этих работах, однако, не проводился анализ ВСР. Другие авторы сообщают, что взрослые самцы линии Вистар, подвергавшиеся СРВ, при хронической радиотелеметрической регистрации показателей работы сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя демонстрировали более низкую ЧСС и повышенную ВСР по сравнению с контролем [13].

В условиях дефицита информации о влиянии аверсивных воздействий в раннем онтогенезе на регуляторную активность ВНС и базальные характеристики сердечно-сосудистой системы (в том числе ЧСС / ВСР), интерпретация полученных нами данных неоднозначна. На этом этапе исследования мы не подвергали крыс действию специальных дополнительных стрессоров, однако на время регистрации

ЭКГ животных помещали в пластиковый рестрейнер норного типа без предварительного приучения их к этой процедуре. Нельзя исключить вероятность того, что даже непродолжительное (около 10–15 минут) пребывание в условиях иммобилизации являлось стрессом для крыс, и следовательно, регистрируемые нами показатели, могут отличаться от базальных характеристик функциональной активности ВНС.

В нескольких исследованиях оценивали влияние МС на реактивность ВНС в условиях острого и хронического иммобилизационного стресса. Авторы показали, что у взрослых самцов погранично-гипертензивных крыс, подвергнутых МС, 30-минутная иммобилизация приводит к значительному увеличению ЧСС по сравнению с контрольными животными [12]. Усиление стресс-реактивности у взрослых животных после СРВ связывают с повышенной нейронной активацией, определяемой по увеличению числа Fos-позитивных клеток, в областях мозга, играющих важную роль в организации биоповеденческого ответа на стресс – центральном ядре миндалины, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и ядре ложа терминальной полоски. В другом исследовании со сходной парадигмой СРВ одиночный полуторачасовой иммобилизационный стресс (крыс в специальной обвязке закрепляли на деревянной пластине, где они могли двигать конечностями и головой, но не туловищем) приводил к повышению вегетативного баланса как у опытных, так и у контрольных животных [11]. Хронический гомотипический стресс (повторение процедуры иммобилизации в течение 5 последовательных дней) у взрослых крыс-самцов к третьему дню стимуляции вызывал снижение вегетативной реакции до фоновых значений у контрольных животных. Крысы, выращенные в условиях МС, существенно медленнее восстанавливали гомеостаз. В механизмы этих нарушений вовлечена система нейропептида S в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и базолатеральном ядре миндалины. Нам не удалось найти работы, в которых бы изучалось влияние МС на функционирование ВНС у взрослых самок. Однако в нескольких исследованиях на моделях пренатального стресса было показано, что негативные воздействия в критический период внутриутробного развития сопровождаются вегетативной дисрегуляцией и нарушением адаптации к острому иммобилизационному стрессу у взрослых самок в большей степени, чем у самцов [26].

На втором этапе эксперимента перед началом стрессирования подгруппы крыс обоего пола, подвергнутые в дальнейшем разным типам стресса, не различались по оцениваемым показателям. Также, как на предыдущем этапе эксперимента, исходно ВСР была выше у самок-К по сравнению с самцами-К, а ВСР в группах МСИ была снижена по сравнению с К; ЧСС не различалась у самцов и самок, но была выше у крыс-МСИ.

Вегетативная реакция на физический повторяющийся стресс (FS) зависела от пола животных. У самцов мы не зафиксировали изменений работы сердца ни по одному показателю ни в группе К, ни в группе МСИ. У самок в обеих группах после FS была повышена ЧСС. У самок-К, кроме того, снижалась ВСР. Эти данные свидетельствуют о большей уязвимости самок к этому типу хронического стресса.

В исследованиях, где FS использовали в качестве гомотипического стресса у самцов линии Вистар [27] было показано, что неизбежаемый хронический FS не влиял на ЧСС, хотя приводил к небольшому повышению систолического артериального давления. В доступной литературе мы не нашли работ о действии повторяющегося FS на самок, а также о влиянии МС на вегетативную регуляцию функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях хронического FS.

В отличие от FS, вегетативная реакция на EmS наблюдалась как у самцов, так и у самок, однако направленность эффектов зависела от пола. У самцов-К и – МСИ EmS приводил к уменьшению вагусных влияний ВНС: снижалась общая мощность спектра ВСР, абсолютная и относительная мощность HF-диапазона, определяемого активностью парасимпатического отдела ВНС. У самцов-К снижалась также мощность LF-диапазона, который связывают с тонусом как симпатической, так и парасимпатической ВНС. Общее снижение активности регуляторных центров может служить признаком истощения функциональных резервов у самцов-К. Напротив, у самцов-МСИ наблюдали: повышение ЧСС, LF, индекса вегетативного баланса, что указывает на сдвиг автономной регуляции в сторону преобладания симпатической активности ВНС. У самок хронотропный эффект EmS был разнонаправленным: в контроле ЧСС снижалась, в группе МСИ – повышалась. При этом самки-МСИ на фоне повышенной по сравнению с исходными показателями ЧСС демонстрировали снижение активности симпатического отдела ВНС (снижение мощности LF-диапазона) и увеличение ВСР.

Эмоциональный стресс считается модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых дисфункций [28]. Влияние стресса на физиологические и психологические процессы определяется характеристиками стрессового стимула. Хронический социальный стресс может приводить к развитию психических расстройств и сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений. Хотя основным компонентом социального стресса часто являются физические взаимодействия, чисто психологические (эмоциональные) стрессоры, например, наблюдение травмирующего события, также попадают в сферу социального стресса.

Для изучения эмоционального компонента стресса без физического воздействия были разработаны модели

социального обучения страху, называемые также моделями «стресса свидетеля» [29]. Одна из принятых моделей «стресса свидетеля» у крыс – наблюдение за конспецификом, получающим неизбежные удары тока по лапам. Было показано, что у крыс-наблюдателей развивались нарушения поведения, отличные от таковых у крыс-демонстраторов: повышенная чувствительность к боли, влечение к потреблению психоактивных веществ, гиперактивность в тесте ОП и ПКЛ [30]. На этой модели были получены доказательства участия миндалины и передней поясной извилины в механизмах прямого и косвенного обучения страху [31], а также выявлены зависимые от пола особенности молекулярных путей формирования воспоминаний о страхе у крыс-демонстраторов и свидетелей [29]. В работах, выполненных в этой парадигме, не изучалось влияние эмоционального стресса на автономную регуляцию функционирования сердечно-сосудистой системы.

Такие наблюдения были выполнены на модели «стресса свидетеля» в парадигме стресса социального поражения («Резидент – интродер»). Крысы-самцы, подвергавшиеся физическому контакту, и крысы-свидетели во время стресс-воздействия демонстрировали симпатомиметические эффекты – повышение ЧСС и артериального давления [30]. Интересно, что ни нарушители, ни свидетели не показали привыкания к соответствующим условиям социального стресса при повторных воздействиях. Это отсутствие привыкания может быть центральным для социального стресса, поскольку другие предсказуемые гомотипические стрессоры, как было показано, приводят к физиологическому привыканию по показателям активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и реакциям сердечно-сосудистой системы [28]. Кроме того, хотя и демонстраторы, и свидетели показали почти идентичные острые стресс-индуцированные прессорные и тахикардические реакции, последствия физического социального поражения и психологического воздействия социального «стресса свидетеля» различались. Ежедневное наблюдение за социальным стрессом вызвало временное повышение систолического артериального давления в состоянии покоя и умеренную депрессивно-подобную ангедонию, в то время как крысы-интродеры в состоянии покоя демонстрировали только снижение ЧСС. Однако интродеры оказались более чувствительными к стрессу повторного воздействия контекста, который вызывал у них более сильную симпатическую активацию и повышенный иммунный ответ по сравнению со свидетелями. В совокупности эти результаты указывают на то, что физическое и психологическое воздействие социального стресса может приводить к различным долгосрочным сердечно-сосудистым, поведенческим и иммунным последствиям.

Выводы:

1. Базальная регуляторная активность автономной нервной системы различалась у самцов и самок крыс Вистар: самки демонстрировали большую вариабельность сердечного ритма, повышенную общую мощность спектра и мощность высокочастотного спектрального диапазона по сравнению с самцами, что свидетельствует о более высоком вагусном тоне самок.

2. Стресс раннего возраста, который моделировали путем сепарации детенышей от матери и изоляции от однопометников, вызывал односторонние изменения поведения у взрослых животных обоего пола: формирование гиперактивного фенотипа, снижение уровня тревожности и социальной общительности, повышение агрессивности. Нарушения поведения были в большей степени выражены у самцов крыс.

3. Стресс раннего возраста приводил к развитию зависимых от пола нарушений базальной регуляторной активности автономной нервной системы у взрослых крыс: у крыс обоего пола, выращенных в условиях сепарации от матери, выявили увеличение частоты сердечных сокращений и снижение ВСР, но только у самок снижалась ВСР, общая мощность спектра и мощность диапазона высоких частот, а относительная мощность низких частот увеличивалась, что привело к повышению индекса вегетативного баланса по сравнению с контролем. Эти изменения свидетельствуют о росте напряжения регуляторных систем и мобилизации функциональных резервов организма у взрослых самок после СРВ.

4. Стресс раннего возраста приводил к одностороннему изменению стресс-реактивности у животных обоего пола на хронический физический стресс, моделируемый ударами электрического тока по лапам: у самцов и самок повышалась нормализованная мощность низкочастотного диапазона, снижалась мощность высокочастотного диапазона и увеличивался индекс вегетативного баланса по сравнению с контролем. Только у самок контрольной и опытной групп физический стресс приводил к повышению ЧСС и снижению ВСР, что свидетельствует о большей чувствительности самок к такому виду стресса.

5. Стресс раннего возраста приводил к зависимости от пола изменению стресс-реактивности на хронический психоэмоциональный стресс («стресс свидетеля»). У самцов – свидетелей, подвергнутых ранее сепарации от матери, повышалась ЧСС, возрастал вклад низкочастотной компоненты спектра и снижался вклад высоких частот в общую мощность спектра, что отражает напряжение регуляторных систем организма. У самок психоэмоциональный стресс в контрольной группе вызывал сни-

жение ЧСС, а в опытной – повышение ЧСС на фоне увеличения ВСР.

6. У самцов психоэмоциональный стресс оказывал большее влияние на регуляторную активность автономной нервной системы, чем физический стресс, а его эффекты проявлялись по большему числу показателей, чем у самок.

Литература/References

- Peterson C., Aslam M.V., Nolon P.H., Bacon S., Bellis M.A., Mercy J.A., et al. Economic burden of health conditions associated with adverse childhood experiences among US adults. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(12): e2346323. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46323>
- Kühner C., de Waal M., Steenkamp L., van Zwol I., Goudriaan A., Thomaes K. The impact of types of childhood maltreatment on the severity of PTSD and comorbid personality disorder symptoms. *Eur. J. Psychotraumatol*. 2025; 16(1): 2491172. <https://doi.org/10.1080/2008066.2025.2491172>
- Kim Y.J., Levantsevych O.M., Elon L., Lewis T.T., Suglia S.F., Bremner J.D., et al. Early life stress and autonomic response to acute mental stress in individuals with coronary heart disease. *J. Trauma Stress*. 2022; 35(2): 521–32. <https://doi.org/10.1002/jts.22766>
- Agorastos A., Mansueto A.C., Hager T., Pappi E., Gardikioti A., Stiedl O. Heart Rate Variability as a Translational Dynamic Biomarker of Altered Autonomic Function in Health and Psychiatric Disease. *Biomedicine*. 2023; 11(6): 1591. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11061591>
- Scott L.N., Levy K.N., Granger D.A. Biobehavioral reactivity to social evaluative stress in women with borderline personality disorder. *Personal Disord*. 2013; 4(2): 91–100. <https://doi.org/10.1037/a0030117>
- Williams D.P., Joseph N., Gerardo G.M., Hill L.K., Koenig J., et al. Gender differences in cardiac chronotropic control: implications for heart rate variability research. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2022; 47: 65–75. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09528-w>
- Helman T.J., Headrick J.P., Stapelberg N.J.C., Braid N. The sex-dependent response to psychosocial stress and ischaemic heart disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023; 10: 1072042. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023>
- Piejka A., Thayer J.F., Okruszek Ł. The association between perceived social functioning and heart rate variability is mediated by subclinical depressive symptomatology and moderated by gender. *Psychophysiology*. 2024; 61(10): e14622. <https://doi.org/10.1111/psyp.14622>
- Waters R.C., Gould E. Early Life Adversity and Neuropsychiatric Disease: Differential Outcomes and Translational Relevance of Rodent Models. *Front. Syst. Neurosci*. 2022; 16: 860847. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.860847>
- Choe J.Y., Jones H.P. Methods for Modeling Early Life Stress in Rodents. *Methods Mol. Biol*. 2025; 2868: 205–19. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4200-9_11
- Bülbül M., Sinen O. The influence of early-life and adulthood stressors on brain neuropeptide-S system. *Neuropeptides*. 2022; 92: 102223. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102223>
- Sanders B.J., Anticevic A. Maternal separation enhances neuronal activation and cardiovascular responses to acute stress in borderline hypertensive rats. *Behav. Brain Res*. 2007; 183(1): 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.05.020>
- Rana S., Pugh P.C., Katz E, Stringfellow S.A., Lin C.P., Wyss J.M., et al. Independent effects of early-life experience and trait aggression on

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

- cardiovascular function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 311(2): R272–86. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00505.2015>
14. Trombini M., Hulshof H.J., Graiani G., Carnevali L., Meerlo P., Quaini F., et al. Early maternal separation has mild effects on cardiac autonomic balance and heart structure in adult male rats. *Stress*. 2012; 15(4): 457–70. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.639414>
 15. Knight P., Chellian R., Wilson R., Behnood-Rod A., Panunzio S., Bruijnzeel A.W. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2021; 204: 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>
 16. Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Alchinova I.B., Demorzhii M.S., Shoibonov B.B., Karganov M.Y. Effects of Maternal Separation and Subsequent Stress on Behaviors and Brain Monoamines in Rats. *Brain Sci.* 2023; 13(6): 956. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060956>
 17. Frasier R.M., Starski P.A., de Oliveira Sergio T., Grippo A.J., Hopf F.W. Sex differences in heart rate variability measures that predict alcohol drinking in rats. *Addict. Biol.* 2024; 29(3): e13387. <https://doi.org/10.1111/adb.13387>
 18. Švorc P.Jr., Grešová S., Švorc P. Heart rate variability in male rats. *Physiol. Rep.* 2023; 11(18): e15827. <https://doi.org/10.14814/phy2.15827>
 19. McClafferty S.R., Paniagua-Ugarte C., Hannabass Z.M., Jackson P.A., Hayes D.M. Comparing the effects of infant maternal and sibling separation on adolescent behavior in rats (*Rattus norvegicus*). *PLoS One*. 2024; 19(8): e0308958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308958>
 20. Ohta K.I., Araki C., Ujihara H., Iseki K., Suzuki S., Otabi H., et al. Maternal separation early in life induces excessive activity of the central amygdala related to abnormal aggression. *J. Neurochem.* 2023; 167(6): 778–94. <https://doi.org/10.1111/jnc.16020>
 21. Tyra A.T., Cook T.E., Young D.A., Hurley P.E., Oosterhoff B.J., John-Henderson N.A., et al. Adverse childhood experiences, sex, and cardiovascular habituation to repeated stress. *Biol. Psychol.* 2021; 165: 108175. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108175>
 22. Carnevali L., Barbetti M., Statello R., Williams D.P., Thayer J.F., Sgoifo A. Sex differences in heart rate and heart rate variability in rats: Implications for translational research. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1170320. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1170320>
 23. Koenig J., Abler B., Agartz I., Akerstedt T., Andreassen O.A., Anthony M., et al. Cortical thickness and resting-state cardiac function across the lifespan: a cross-sectional pooled mega-analysis. *Psychophysiology*. 2021; 58: e13688. <https://doi.org/10.1111/psyp.13688>
 24. Garcia R.G., Mareckova K., Holsen L.M., Cohen J.E., Whitfield-Gabrieli S., Napadow V., et al. Impact of sex and depressed mood on the central regulation of cardiac autonomic function. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45: 1280–8. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0651-x>
 25. Loria A.S., Pollock D.M., Pollock J.S. Early life stress sensitizes rats to angiotensin II-induced hypertension and vascular inflammation in adult life. *Hypertension*. 2010; 55(2): 494–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145391>
 26. Madhavpeddi L., Hammond B., Carbone D.L., Kang P., Handa R.J., Hale T.M. Impact of angiotensin II receptor antagonism on the sex-selective dysregulation of cardiovascular function induced by in utero dexamethasone exposure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022; 322(4): H597–H606. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2021>
 27. Bobrovskaya L., Beard D., Bondarenko E., Beig M.I., Jobling P., Walker F.R., et al. Does exposure to chronic stress influence blood pressure in rats? *Auton. Neurosci.* 2013; 177(2): 217–23. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.05.001>
 28. Crestani C.C. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front. Physiol.* 2016; 7: 251. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.0025>
 29. Navabpour S., Patrick M.B., Omar N.A., Kincaid S.E., Bae Y., Abraham J., et al. Indirectly acquired fear memories have distinct, sex-specific molecular signatures from directly acquired fear memories. *PLoS One*. 2024; 19(12): e0315564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315564>
 30. Finnell J.E., Lombard C.M., Padi A.R., Moffitt C.M., Wilson L.B., Wood C.S., et al. Physical versus psychological social stress in male rats reveals distinct cardiovascular, inflammatory and behavioral consequences. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172868>
 31. Ito W., Morozov A. Prefrontal-amygdala plasticity enabled by observational fear. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44(10): 1778–87. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0342-7>

Сведения об авторах:

Мавренкова Полина Вячеславовна, аспирант, лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП;
Хлебникова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ НИИОПП;

Карганов Михаил Юрьевич, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП, e-mail: mkarganov@mail.ru