

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПОТОМСТВА МАТЕРЕЙ,
НАХОДЯЩИХСЯ В СТРЕССОВОМ СОСТОЯНИИ**

Джахангиров Гайрат Хамдамович

Университет ЕМУ, ассистент кафедры Медицинских биологических наук
Ташкентский государственный медицинский университет, профессор кафедры
Анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии

Содикова Зумрад Шавкатовна

д.м.н., проф. Республика Узбекистан, г. Ташкент

Аннотация

Изучено влияние пренатального стресса на морфометрические показатели трубчатых костей у потомства экспериментальных животных. Целью исследования явилась оценка изменений длины, массы и толщины кортикального слоя костной ткани в постнатальном онтогенезе. Эксперимент проведён на крысах с моделированием хронического стресса у самок в период беременности. Морфометрический анализ осуществлялся на 1, 21 и 60 сутки жизни потомства. Установлено, что пренатальный стресс вызывает достоверное снижение длины трубчатых костей на 9,6–10,5%, массы на 12,5–15,3%, а также толщины кортикального слоя на 13,7–15,6% по сравнению с контрольной группой. Выявленные изменения сохраняются на всех этапах наблюдения, несмотря на возрастную динамику роста костной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении процессов остеогенеза и минерализации под влиянием стрессовых факторов. Пренатальный стресс рассматривается как значимый фактор риска формирования структурных изменений костной системы и может иметь отдалённые последствия для здоровья потомства.

Ключевые слова: пренатальный стресс; морфометрия; костная ткань; трубчатые кости; потомство; остеогенез; кортикальный слой; экспериментальные животные; постнатальное развитие; минерализация костей.

Introduction

Введение

В последние десятилетия особое внимание исследователей привлекает проблема влияния пренатальных факторов на формирование органов и систем потомства. Согласно современным представлениям концепции Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), неблагоприятные воздействия в период внутриутробного развития способны оказывать долгосрочное влияние на морфофункциональное состояние организма. Одним из наиболее значимых факторов такого воздействия является стресс, испытываемый матерью во время беременности.

Стрессовые состояния сопровождаются активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышенной секрецией глюкокортикоидов и развитием

оксидативного стресса. Эти изменения способны нарушать плацентарный транспорт питательных веществ и кислорода, а также оказывать прямое влияние на процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в тканях развивающегося плода. В результате формируются структурные и функциональные отклонения, которые могут проявляться на различных этапах постнатального онтогенеза.

Особый интерес представляет костная система, в частности трубчатые кости, развитие которых осуществляется преимущественно за счёт энхондрального остеогенеза — сложного и строго регулируемого процесса. Нарушения в зоне роста, изменения активности остеобластов и остеокластов, а также дисбаланс минерального обмена могут приводить к замедлению роста костей, снижению их прочностных характеристик и формированию предпосылок к развитию остеопенических состояний.

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии стресса на организм взрослого человека, вопросы, касающиеся морфометрических изменений трубчатых костей у потомства матерей, подвергшихся стрессу в период беременности, остаются недостаточно изученными. В частности, требует уточнения характер изменений линейных размеров костей, их массы, толщины кортикального слоя, а также возрастная динамика выявленных нарушений.

В связи с этим, изучение морфометрических особенностей трубчатых костей у потомства в условиях пренатального стресса представляет собой актуальное направление современной морфологии и экспериментальной медицины.

Целью настоящего исследования является выявление, и анализ морфометрических изменений трубчатых костей у потомства матерей, находящихся в стрессовом состоянии в период беременности.

Современные отечественные исследования подтверждают ключевую роль пренатального стресса как фактора, нарушающего процессы внутриутробного развития. Показано, что стрессорные воздействия в период беременности вызывают перестройку нейроэндокринной регуляции, сопровождающуюся изменением уровня глюкокортикоидов и провоспалительных цитокинов, что оказывает долговременное влияние на развитие органов и систем плода [1].

В последние годы пренатальный стресс рассматривается как один из ключевых факторов, определяющих долгосрочные изменения в организме потомства. Согласно концепции внутриутробного программирования, неблагоприятные условия внутриутробной среды способны формировать устойчивые морфофункциональные изменения, проявляющиеся в постнатальном развитии и даже во взрослом возрасте [2]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что стресс матери во время беременности приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы и повышенной секреции глюкокортикоидов, которые играют центральную роль в механизмах фетального программирования [3]. При этом установлено, что воздействие пренатального стресса ассоциировано с изменением функционирования ГГН-оси у потомства и повышенной реактивностью к стрессовым факторам [4].

Глюкокортикоиды являются ключевыми медиаторами стресс-реакции и оказывают системное влияние на развивающийся организм. В норме они необходимы для дифференцировки тканей и созревания органов, однако их избыточное воздействие приводит к патологическим изменениям [5].

Плацента частично защищает плод от избытка материнского кортизола за счёт фермента 11β -HSD2, однако при хроническом стрессе эффективность этого барьера снижается, что приводит к увеличению поступления активных глюкокортикоидов к плоду [6]. В результате нарушаются процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, а также изменяется экспрессия генов, регулирующих рост и развитие тканей [7].

Кроме того, показано, что пренатальный стресс способен индуцировать эпигенетические изменения (метилование ДНК, модификации гистонов), которые закрепляют патологические изменения в организме потомства на длительный период [8].

Костная ткань является высокочувствительной к гормональным и метаболическим изменениям системой. Процессы формирования трубчатых костей происходят преимущественно посредством энхондрального остеогенеза, включающего последовательные стадии пролиферации, гипертрофии и минерализации хрящевой ткани.

Ранние стрессовые воздействия (early life stress) рассматриваются как фактор, способный нарушать нормальное развитие костной системы, включая процессы минерализации и ремоделирования костной ткани [9]. Отмечается, что такие воздействия могут приводить к снижению костной массы, ухудшению микроархитектоники и повышению риска остеопороза в дальнейшем.

Глюкокортикоиды оказывают двойственное влияние на костную ткань: при физиологических уровнях они участвуют в дифференцировке остеобластов, однако при повышенных концентрациях подавляют их активность и усиливают резорбцию костной ткани [10]. Длительное воздействие стресс-гормонов приводит к нарушению баланса «остеобласты–остеокласты» и снижению костеобразования [11].

Исследования на экспериментальных моделях демонстрируют, что воздействие стресса в период беременности сопровождается снижением массы тела и размеров органов у потомства, включая костную систему. В частности, отмечается уменьшение длины трубчатых костей, снижение толщины кортикального слоя и нарушение структуры зоны роста.

Снижение массы тела при рождении, ассоциированное с пренатальным стрессом, рассматривается как один из ранних маркеров нарушения развития, который коррелирует с изменениями костной системы [10]. Эти изменения могут сохраняться на протяжении всей жизни, формируя предрасположенность к метаболическим и скелетным нарушениям.

Кроме того, выявлено, что пренатальный стресс влияет на процессы восстановления после рождения: изменения морфометрических показателей костей могут частично

компенсироваться или, напротив, прогрессировать в зависимости от постнатальных условий [6].

Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов пренатального стресса, ряд аспектов остаётся недостаточно исследованным:

- морфометрические особенности именно трубчатых костей
- возрастная динамика изменений
- взаимосвязь морфологических и биохимических показателей
- влияние различных типов стресса

Современные данные указывают на необходимость комплексного подхода, включающего морфометрию, гистологию, биохимию и молекулярные методы, что позволит более полно раскрыть механизмы влияния материнского стресса на костную систему потомства.

Отдельные исследования указывают, что последствия пренатального стресса носят системный характер и могут проявляться в виде задержки роста, изменения морфометрических параметров органов и тканей, а также повышенной восприимчивости к заболеваниям в постнатальном онтогенезе. Это подтверждает необходимость комплексного изучения морфологических изменений, включая анализ трубчатых костей как чувствительного индикатора нарушений роста.

Исследование выполнено на лабораторных крысах линии Wistar. Животные были разделены на 2 группы:

Таблица 1.

Группа	Условия	Количество самок
Контрольная	Стандартные условия	10
Стресс	Хронический иммобилизационный стресс (ежедневно 2 часа, 14 дней беременности)	10

Потомство изучалось на: 1 сутки, 21 сутки и 60 суток. Объекты исследования: бедренная и большеберцовая кости. Далее исследовали морфометрические показатели качества которые приводятся далее.

Таблица 2. Морфометрические показатели

Длина трубчатых костей (мм)			
Возраст	Контроль	Стресс	Δ (%)
1 сутки	12.4 ± 0.3	11.1 ± 0.2	-10.5
21 сутки	21.8 ± 0.5	19.6 ± 0.4	-10.1
60 сутки	34.5 ± 0.7	31.2 ± 0.6	-9.6
Масса костей (мг)			
Возраст	Контроль	Стресс	Δ (%)
1 сутки	85 ± 4	72 ± 3	-15.3
21 сутки	210 ± 8	180 ± 7	-14.2
60 сутки	480 ± 15	420 ± 12	-12.5
Толщина кортикального слоя (мкм)			
Возраст	Контроль	Стресс	Δ (%)
21 сутки	320 ± 10	270 ± 8	-15.6
60 сутки	510 ± 15	440 ± 12	-13.7

Проведённый морфометрический анализ показал, что у потомства матерей, подвергшихся стрессовому воздействию в период беременности, наблюдается достоверное снижение всех исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой. Установлено, что длина трубчатых костей у животных стресс-группы была ниже на всех этапах постнатального развития. Так, на 1-е сутки данный показатель составил $11,1 \pm 0,2$ мм против $12,4 \pm 0,3$ мм в контроле, что соответствует снижению на 10,5%. К 21-м суткам разница сохранялась ($19,6 \pm 0,4$ мм против $21,8 \pm 0,5$ мм), составляя 10,1%. На 60-е сутки длина костей в стресс-группе достигала $31,2 \pm 0,6$ мм, тогда как в контрольной - $34,5 \pm 0,7$ мм, что ниже на 9,6%. Аналогичная тенденция отмечена при оценке массы костной ткани. Наиболее выраженное снижение выявлено в раннем постнатальном периоде: на 1-е сутки масса костей в стресс-группе составила 72 ± 3 мг против 85 ± 4 мг в контроле (-15,3%). В последующие сроки различия сохранялись: на 21-е сутки - 180 ± 7 мг против 210 ± 8 мг (-14,2%), на 60-е сутки - 420 ± 12 мг против 480 ± 15 мг (-12,5%). Толщина кортикального слоя также была достоверно снижена у потомства стрессированных матерей. На 21-е сутки данный показатель составил 270 ± 8 мкм против 320 ± 10 мкм в контрольной группе, что ниже на 15,6%. К 60-м суткам толщина увеличивалась в обеих группах, однако разница сохранялась: 440 ± 12 мкм в стресс-группе против 510 ± 15 мкм в контроле (-13,7%). В целом полученные данные свидетельствуют о том, что пренатальный стресс приводит к устойчивому снижению линейных размеров, массы и толщины кортикального слоя трубчатых костей. Несмотря на рост показателей с возрастом, разница между группами сохраняется, что указывает на неполную компенсацию нарушений в постнатальном периоде.

Далее в таблице приводится SWOT анализ исследования.

Таблица 3.

SWOT-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

S (Сильные стороны)	W (Слабые стороны)
Чёткая модель стресса	Ограниченность на животных
Комплексная морфометрия	Нет молекулярного уровня
Динамическое наблюдение	Малый объём выборки
O (Возможности)	T (Угрозы)
Расширение до клинических исследований	Биологическая вариабельность
Добавление DEXA, PCR	Трудности экстраполяции на человека
Разработка профилактики	Этические ограничения

Пренатальный стресс вызывает стабильное отставание в развитии костной системы. Нарушения сохраняются на всех этапах постнатального онтогенеза. Компенсация носит неполный характер.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Захарова Л.А. ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПРОГРАММИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ // Медицинский академический журнал. - 2019. - Т. 19. - №1S. - С. 124-126.
2. Suarez-Bregua P, Guerreiro PM and Rotllant J Stress, Glucocorticoids and Bone: A Review From Mammals and Fish. *Front. Endocrinol.* 2018, 9:526. doi: 10.3389/fendo.2018.00526
3. Moisiadis, V., Matthews, S. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 10, 391–402, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>
4. Seckl, J., Holmes, M. Mechanisms of Disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol* 3, 479–488, 2007. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
5. Cottrell, E. C., & Seckl, J. R. (2009). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, -. Article 19. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.019.2009>
6. Pappalardo, X.G.; Testa, G.; Pellitteri, R.; Dell’Albani, P.; Rodolico, M.; Pavone, V.; Parano, E. Early Life Stress (ELS) Effects on Fetal and Adult Bone Development. *Children* 2023, 10, 102. <https://doi.org/10.3390/children10010102>
7. Zhou, H., Cooper, M. & Seibel, M. Endogenous Glucocorticoids and Bone. *Bone Res* 1, 107–119, 2013. <https://doi.org/10.4248/BR201302001>
8. Anthi C. Krontira, Cristiana Cruceanu, Elisabeth B. Binder, Glucocorticoids as Mediators of Adverse Outcomes of Prenatal Stress, *Trends in Neurosciences*, Volume 43, Issue 6, 2020, Pages 394-405, ISSN 0166-2236, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.008>.
9. Thayer ZM, Wilson MA, Kim AW, Jaeggi AV. Impact of prenatal stress on offspring glucocorticoid levels: A phylogenetic meta-analysis across 14 vertebrate species. *Sci Rep.* 2018 Mar 21;8(1):4942. doi: 10.1038/s41598-018-23169-w. PMID: 29563562; PMCID: PMC5862967.
10. Eberle C, Fasig T, Brüseke F, Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One.* 2021 Jan 22;16(1):e0245386. doi: 10.1371/journal.pone.0245386. PMID: 33481865; PMCID: PMC7822275.
11. Moisiadis, V., Matthews, S. Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 10, 403–411, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.74>