

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА НА КРЫСАХ

© *Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В.*

**Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)**

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Литературный обзор включает данные современных экспериментов, посвященных изучению механизмов развития различных гестационных осложнений на крысах. Общеизвестно, что у крысы, по аналогии с беременными женщинами, гемохориальный тип плацентации и, идентично трем триместрам беременности, 3-недельная гестация. Это позволяет в экспериментах в динамике ультракороткого времени беременности более углубленно изучить механизмы плацентарных нарушений и патогенетически обосновать методы их профилактики. Подчеркивается необходимость оценки морфологических и функциональных изменений плаценты крыс. Отмечено, что при нормальном течении беременности у крыс, по аналогии с беременными женщинами, визуализируются гигантские клетки Кашенко-Гофбауэра или фетальные плацентарные макрофаги, наличие которых свидетельствует о полноценной функции плаценты. В экспериментах на крысах подробно изучены факторы риска плацентарных нарушений, разработаны пути профилактики и коррекции. В настоящее время особое внимание уделяется экспериментальным направлениям по изучению патогенетических механизмов формирования гестационных нарушений при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Спонтанно гипертензивные крысы (крысы линии SHR) используются в экспериментах, связанных с изучением механизмов артериальной гипертензии, а также аспектов развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии. Данная имбредная линия крыс имеет аналогичные проявления первичной гипертензии у человека признаки, при этом экспериментальное моделирование уточняет не только патогенез развития гипертензивного расстройства, но и формирование патологического состояния органов мишеней. Рассматривается возможность более детального изучения механизма гипертензивных расстройств в динамике беременности с использованием крыс имбредных линий, включая спонтанно гипертензивную и контрольную – нормотензивную.

**Ключевые слова:** обзор; гестационные осложнения; плацента; крыса.

**Овсянников Виктор Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону. E-mail: [ovsyannikov\\_vg@mail.ru](mailto:ovsyannikov_vg@mail.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Чеботарева Юлия Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: [chebotarevajulia@inbox.ru](mailto:chebotarevajulia@inbox.ru)

**Подгорный Игорь Владимирович** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону. E-mail: [i\\_podgorniy@mail.ru](mailto:i_podgorniy@mail.ru)

В настоящее время изучение патогенетического механизма больших акушерских синдромов в условиях эксперимента на крысах является одним из приоритетных направлений репродуктивной патофизиологии, при этом принципиально новые экспериментальные подходы для изучения важнейших гестационных осложнений, включая плацентарную недостаточность (ПН) и преэклампсию (ПЭ), имеют актуальное значение [8]. На крысах можно изучить ведущие факторы риска, методы профилактики и коррекции ПН с применением эффективных фармакологических препаратов или, напротив, выявить неблагоприятное действие последних [8, 6, 17, 9, 18].

Сегодня, в рамках технологического прогресса в биомедицине, биологический эксперимент базируется на соблюдении четких принципов персонализации и доказательности. В связи с этим бесспорный интерес представляет разработка экспериментальной модели гестационных нарушений при гипертензивных расстройствах, включая ПН и ПЭ, с использованием

крыс чистых имбредных линий, спонтанно гипертензивной (spontaneously hypertensive rats (SHR)) и нормотензивной (Wistar Kyoto(WKY)).

Мнение о том, что экспериментальная ПЭ практически не воспроизводима давно устарело, особенно с появлением мультифакторных теорий этиопатогенеза данного акушерского синдрома [8]. Установлено, что у крысы, по аналогии с беременными женщинами, гемохориальный тип плацентации и, идентично трем триместрам беременности, 3-недельная гестация [8, 16, 10, 21, 24]. Это позволило в экспериментах на самках крыс в динамике ультракороткого времени беременности более углубленно изучить механизмы плацентарных нарушений и патогенетически обосновать методы ее профилактики, при этом дать оценку различным предикторам осложнений гестации [8, 6, 17, 9, 18, 16, 21, 22, 24, 10, 11].

Принцип персонализированного подхода в экспериментах решает и разработанная для лабораторных крыс оптимальная онтогенетическая классификация, которая включает в себя

периоды новорожденности, ювенильный, репродуктивный (половозрелый) — старше 5 месяцев и предстарческий — более 19 месяцев [14]. Все это позволяет изучать механизмы формирования различных репродуктивных заболеваний с учетом не только гендерных различий, но и возрастных особенностей.

Следует отметить, что половозрелой можно считать крысу, потенциально способную принести потомство. Надежными критериями половозрелости являются наличие в яичниках зрелых фолликулов и желтых тел и, соответственно этому, четко функционирующего полового (эстрального) цикла, состоящего из четырех фаз: диэструс, метэструс, проэструс, эструс. Эстральный цикл крысы, характеризующийся четко описанной кольпоцитологической картиной, продолжается 5 суток. Наряду с перечисленными признаками, оптимальный вес животного более 300 грамм также является важным признаком его зрелости [23]. Так, у крысы в воз-

расте свыше 18 недель и весом более 300 грамм должен иметь место, не связанный с сезонными колебаниями регулярный эструс и половой цикл с множественной беременностью [23].

Преовуляторные фолликулы, окруженные множественными слоями гранулезного (фолликулярного) эпителия, отчетливо видны только у нерожавшей крысы, достигшей половой зрелости [23] (рисунок 1).

У половозрелой крысы вне зависимости от копуляции отмечается спонтанная овуляция, после которой в яичниках развиваются прекрасно визуализирующиеся как макро-, так и микроскопически желтые тела, как правило, разного размера и возраста [23] (рисунок 2).

Беременность у крысы длится в динамике 21-24 гестационных дня, практически 3 недели [8, 24]. В эксперименте первый день беременности устанавливается по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке [6, 10].



Рис. 1. Преовуляторный фолликул нерожавшей крысы линии Wistar (1) (фото из архива Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 1. The preovulatory follicle of a nulliparous Wistar rat (the photo from the archive of the Problem scientific laboratory of complex study of reproductive disorders of RostGMU). Stained with hematoxylin and eosin, x 200.

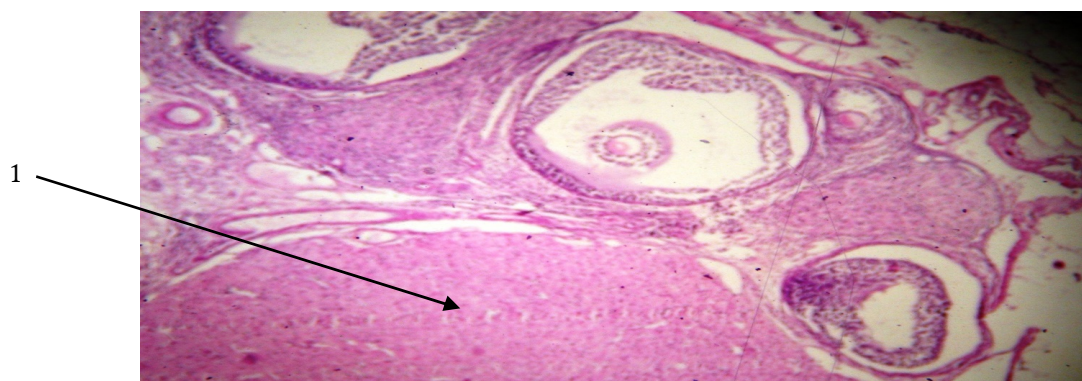


Рис. 2. Желтое тело (1) половозрелой крысы линии Wistar (фото из архива Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 2. The yellow body (1) of a mature Wistar rat (the photo from the archive of the Problem scientific laboratory of complex study of reproductive disorders of RostGMU). Stained with hematoxylin and eosin, x200.

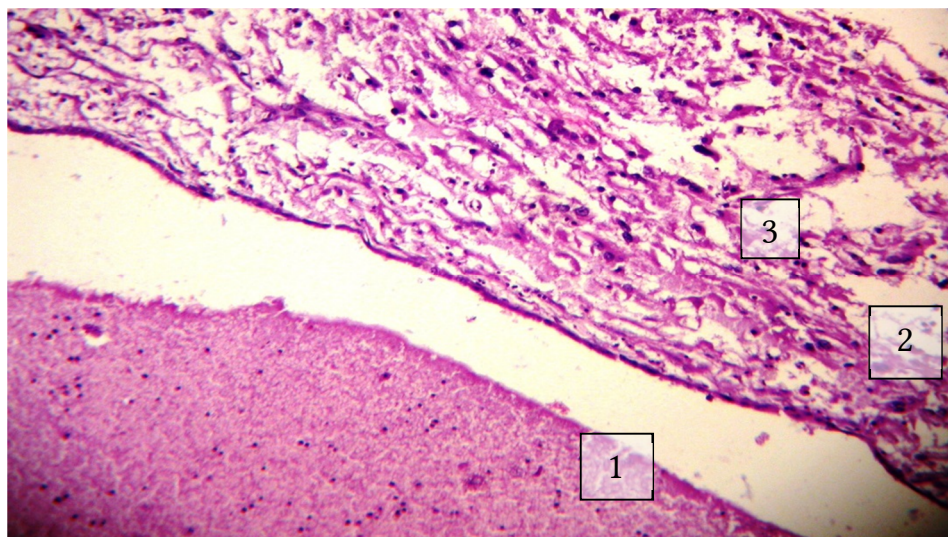


Рис. 3. Лабиринтный слой (1), спонгиотрофобласт (2) и децидуальный слой (3) плаценты крысы линии Wistar на 21 день гестации (фото из архива Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

Fig. 3. The labyrinth layer (1), spongiotrophoblast (2) and decidua layer (3) of a Wistar rat placenta on the 21st day of gestation (the photo from the archive of the Problem scientific laboratory of complex study of reproductive disorders of RostGMU). Stained with hematoxylin and eosin. 100-fold magnification.

Установлено развитие плаценты к 13 суткам гестации [23]. Однако у крыс как морфология, так и функциональные особенности плаценты изучены недостаточно [8, 6, 9, 17, 16, 10, 11, 12, 21, 24]. Как изменяется структура плацентарной ткани в динамике гестации, и, что чрезвычайно актуально при экспериментальном моделировании гестационных осложнений, изучено фрагментарно [21].

Установлено, что в нормальных условиях плацента крысы, по аналогии с беременной женщиной, гемохориального типа. Это отличает крысу от других животных, традиционно используемых в экспериментах. Дискообразная плацента крысы состоит из материнской (спонгиотрофобласт) и детской (лабиринт) частей [8, 18].

Основным по толщине слоем плаценты крысы является лабиринтный слой с большим количеством сосудов, затем следует слой спонгиотрофобласта, состоящий из скоплений базофильных клеток, и периферический отдел (децидуальный слой), который представлен уплотненными децидуальными клетками [8] (рисунок 3). Хориальная пластинка – отечная волокнистая ткань с крупными сосудами, визуализируется нечетко [8].

Как правило, при нормальном течении беременности у крыс, по аналогии с беременными женщинами, визуализируются гигантские клетки Кащенко-Гофбауэра или фетальные плацентарные макрофаги, наличие которых свидетельствует о полноценной функции плаценты [8, 16, 7], на этом мы более подробно

остановимся ниже. Следует отметить, что в плаценте имеются скопления макрофагов материнского (в базальной децидуальной оболочке) и фетального (клетки Кащенко-Гофбауэра) происхождения. Клетки Кащенко-Гофбауэра – синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона, реализующие механизм прорастания ворсин хориона и трансформации сосудов плода в период формирования хориального дерева. На ранних стадиях гестации клетки Кащенко-Гофбауэра находятся в условиях высокого тканевого уровня  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГЧ), который ими поглощается [16]. Это, возможно, свидетельствует о том, что плацентарные макрофаги обеспечивают процессы трофической поддержки клеток формирующейся или зрелой плаценты, иммунной толерантности и противoinфекционного иммунитета в динамике гестации.

Считают, что слой клеток Кащенко-Гофбауэра не имеет четких границ и состоит из 2-3 отдельно располагающихся клеток с обильно вакуолизированной цитоплазмой и одиночным крупным ядром с хорошо выраженным ядрышком [8].

Известно, что спонгиотрофобласт состоит из множества полиморфных децидуальных клеток, ряды которых расположены в основании плаценты [8, 16]. В базальном эндометрии коллагеновые волокна представляют пластинку плотной соединительной ткани, преобразующуюся в амнион. В зоне соприкосновения амниона с трофобластом имеются крупные клетки с прекрасным кровотоком и синцитиальной морфо-



логией. Третий тип клеток трофобласта, имеющих меньшие размеры, встречается в спонгиозной части на границе с лабиринтным отделом плаценты. Затем идут клетки цитотрофобласта, которые отграничивают спонгиозную часть от лабиринта. Децидуальные клетки характеризуются не только полиморфизмом, они имеют слабо оксифильную цитоплазму с мелкоvesicularной структурой и резко базофильными ядрами [8].

Лабиринт или плодная часть плаценты – основа плодово-маточно-плацентарного кровообращения крысы. В окружающих капилляры соединительнотканых прослойках располагаются крупные многоядерные клетки Кащенко-Гофбауэра с оксифильной, сильно вакуолизированной цитоплазмой и крупными резко базофильными ядрами. Эти клетки внедряются в просвет сосудов и омываются материнской кровью, максимальное увеличение количества этих клеток отмечается на 18 день гестации [16]. Следует еще раз отметить, что наличие клеток Кащенко-Гофбауэра, как правило, свидетельствует о полноценной функции плаценты [7]. По данным авторов, именно в клетках Кащенко-Гофбауэра происходит иммуноэкспрессия  $\beta$ -ХГЧ [7].

В настоящее время экспериментаторы поставлены в затруднительное положение при оценке динамических изменений в плаценте, происходящих как при нормально протекающей беременности, так и при воздействии на материнский организм различных неблагоприятных факторов [6].

Поражает, насколько тонко реагирует плодово-маточно-плацентарное кровообращение крысы на, казалось бы, потенциально безвредные вещества. Так, при исследовании влияния  $\alpha$ -токоферола на морфофункциональное состояние системы мать–плацента–плод при неосложненной гестации у белых крыс было выявлено подавление свободнорадикальных процессов с развитием морфологических изменений в плаценте и гипотрофии плода [9]. Небезынтересно, что при плацентарных нарушениях, вызванных введением беременным крысам метионина, формирующим состояние гипергомоцистеинемии, возникали метаболические изменения в центральной нервной системе плодов [18].

В некоторых современных экспериментальных исследованиях описаны механизмы развития ПН и тромбофилии в динамике гестации крысы [8, 6, 9, 18, 10-12]. Хотелось бы отметить, что ПН формируется при воздействии неблагоприятных факторов с 1-го по 13-й день гестации [6, 21]. Так, показано, что у крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма в 1-й половине

беременности (до 13-го дня гестации), в клетках плацент и эмбрионов отмечалась деструкция ДНК [6].

Выявлено развитие ПН на фоне купирования свободнорадикальных процессов при использовании  $\alpha$ -токоферола в динамике беременности у белых лабораторных крыс [9]. Установлено, что морфологические изменения, характерные для ПН, четко визуализируются к 20-му дню гестации крысы [8]. В это же время при беременности на фоне экспериментальной гипергомоцистеинемии отмечается понижение активности моноаминоксидазы и уровня нейротрофического фактора нейрегулина в плаценте крыс [18]. В экспериментах на крысах также изучена роль плацентарных белков и аутоантител при ПН, а также возможность использования фермента щелочной фосфатазы для ее диагностики [10, 11, 12, 24].

Уже описаны биологические модели эндотелиальной дисфункции, ведущей к ПН, связанной со снижением уровня окиси азота эндотелия [19]. В то же время практически не изучены и не разработанными остаются модели развития плацентарных расстройств у крыс на фоне экспериментальной глюкокортикоидной артериальной гипертензии [21, 22]. В экспериментах на крысах линии Wistar нами изучено биологическое моделирование гестационного пиелонефрита на фоне введения преднизолона с момента имплантации до 13-й недели гестации [21, 22]. При этом также показано влияние глюкокортикоидной дисрегуляции на развитие ПН, гипотрофии плодов, неблагоприятного течения родов (кровотечение), рождению крысят не только с низким весом, но и с аномалиями внутриутробного развития [21, 22].

В настоящее время особое внимание уделяется экспериментальным направлениям по изучению патогенетических механизмов формирования гестационных нарушений при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Спонтанно гипертензивные крысы (крысы линии SHR) используются в экспериментах, связанных с изучением механизмов развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии [20, 3, 5, 15, 13, 25]. Данная имбредная линия крыс имеет аналогичные проявления первичной гипертензии у человека признаки, при этом экспериментальное моделирование уточняет не только патогенез развития гипертензионного расстройства, но и формирование патологического состояния органов мишеней [30, 32-34].

В 1963 году в Медицинской школе г. Киото (Япония) доктором Окамото из аутбредных крыс

Wistar Kyoto путем скрещивания самцов, имеющих сильно повышенное кровяное давление, с самками, имеющими слегка повышенное кровяное давление, выведены крысы линии SHR, белые, альбиносы. Последовавшее за этим братско-сестринское скрещивание сопровождалось непрерывной селекцией на спонтанную гипертензию. В 1966 году линия на 13 поколении инбридинга поступила от д-ра Окамото в Государственный Институт Здравоохранения (National Institute of Health – NIH), США. В 1973 году на 32 поколении инбридинга животные поступили в питомник Charles River Laboratories (CRL), США. В том же году проведена редеривация линии посредством кесарева сечения. В питомник «Пушино» животные поступили в 1995 году из Медицинского и терапевтического отделения университета г. Глазго, Великобритания. В 2004 году в питомнике «Пушино» проведена редеривация линии посредством кесарева сечения.

Альтернатива или контроль крыс SHR – имбредная линия Wistar Kyoto, белые, альбиносы. В 1971 году аутбредный сток крыс был передан из Медицинской школы в Киото (Япония) в NIH, США. Среди животных линии проводят инбридинг с целью создания нормотензивной контрольной линии для крыс линии SHR. В питомник «Пушино» линия поступила из Питомника CRL, США в 2001 году.

Гипертензионные расстройства у беременных являются фактором риска развития ПЭ, одним из ведущих проявлений которого является спазм микроциркуляции паренхиматозных органов, включая нарушение мозгового кровообращения. Крысы линии SHR широко используются для исследования гипертонических повреждений головного мозга и возможностей их лечения [32]. Зависимое от возраста повышение артериального давления, микроциркуляторные нарушения, развитие ишемии головного мозга, гибель нервных клеток и изменения глии – эти признаки у крыс SHR аналогичны с гипертонической деструкцией головного мозга у человека [32]. При исследовании строения церебральных артерий у возрастных крыс SHR установлено развитие стеноза крупных артерий, включая гипертрофию стенки и стеноза средней мозговой артерии [28].

У крыс линии SHR снижение локального мозгового кровотока выявляются в период стабильно высокого артериального давления, с 16-17 недели онтогенеза. Это подтверждает мнение о том, что крысы SHR склонны к нарушению кровоснабжения головного мозга, включая ишемию [2, 27]. В более раннем периоде онтогенеза, 7-8 недель, у крыс SHR еще имеются компенсаторные механизмы, которые способствуют тому, что показатели мозгового кровото-

ка в этом возрасте аналогичны параметрам крыс нормотензивной линии Wistar Kyoto [2, 27]. Патфизиологический механизм связан с сохранением функции эндотелийзависимого расширения сосуда, при этом с возраста 16-17 недель дебютирует декомпенсация с включением расстройств синтеза эндотелиальных вазоактивных веществ, приводящих к снижению мозгового кровотока у крыс линии SHR по сравнению с нормотензивными крысами [2, 27]. В экспериментах показано, что в периоде развития артериальной гипертензии, соответствующему возрасту 7-8 недель, у крыс SHR по сравнению с крысами WKY отмечается увеличение вязкости крови и, соответственно, показателей гематокрита [1]. При этом в возрасте 16-17 недель, когда отмечается стабильное повышение артериального давления, у крыс SHR, по сравнению с крысами WKY, отмечается повышение не только вязкости крови, гематокрита, но и эритроцитарная гиперагрегация, что указывает на участие реологических свойств крови в процессе развития артериальной гипертензии [1].

Считают, что у крыс линии SHR в возрасте 5 недель уровень артериального давления достоверно не отличается от значений у нормотензивных крыс линии WKY, при этом возрастание артериального давления начинается на 6-й неделе жизни, сопровождаясь повышением относительного количества лимфоцитов и показателя анизоцитоза тромбоцитов [20, 3]. Затем, после 8-й недели жизни крыс линии SHR начинается формироваться стойкая артериальная гипертензия на фоне эндотелиальных расстройств, связанных с нарушением вазодилаторной функции [3]. Именно изменение свойств лейкоцитов и тромбоцитов является одним из факторов формирования эндотелиальной дисфункции при гипертензионных расстройствах, воспроизводимых в эксперименте на крысах линии SHR [20]. Бесспорный интерес вызывает тот факт, что уже на 9-й неделе жизни у крыс SHR отмечается прогрессивное повышение среднего объема тромбоцитов, что вызывает развитие местной и системной воспалительной реакции на фоне повышения уровней широкого спектра воспалительных медиаторов [20].

В экспериментах на крысах SHR установлено повышение артериального давления, изменение строения стенки артерий и увеличение количества извитых сосудов в возрасте 9-12 недель [34]. Однако некоторые исследователи полагают, что развитие спонтанной артериальной гипертензии у SHR-крыс начинается позднее, с 3-месячного возраста (12 недель), а к 30-й неделе отмечаются декомпенсаторные расстройства на фоне подъема уровня систолического артери-

ального давления до 200 мм рт. ст. [3]. Хотелось бы отметить, что в ряде экспериментов проведен в возрастной динамике телеметрический мониторинг артериального давления у SHR-крыс. Было установлено, что значения среднесуточного систолического и диастолического артериального давления у SHR-крыс уже с момента половозрелости (см. выше признаки половой зрелости) достоверно выше аналогичных показателей у нормотензивных крыс Wistar Kyoto, при этом стабильная артериальная гипертензия у SHR-крыс наблюдается с 26 недели жизни и в последующие месяцы практически не меняется [3].

Интересно, что в экспериментах у SHR-крыс были выявлены ангиогенные заболевания артерий брюшной полости аналогичные атеросклерозу сосудов человека [5].

Установлено, что перед развитием четкой клинической картины артериальной гипертензии у SHR-крыс отмечаются высокие уровни кортикостерона, катехоламинов и существенные изменения состояния ядер гипоталамуса, зависящих напрямую от концентрации глюкозы крови [15]. Показано, что на фоне сформировавшейся в эксперименте артериальной гипертензии у крыс SHR отмечаются расстройства углеводного, жирового обменов, гормонально-цитокинового статуса, нарушения нейротрансмиттеров, моноаминов [3, 5, 13, 15]. У гипертензивных крыс выявлено снижение массы  $\beta$ -клеток в поджелудочной железе, и связанных с увеличением синтеза белка p16Ink4a – ингибитора деления  $\beta$ -эндокриноцитов, при этом исследователи не исключают роль эпигенетических механизмов [25]. Хотелось бы отметить, что при экспериментальном моделировании глюкокортикоидной артериальной гипертензии нами выявлено снижение вазоинтестинального пептида, который также синтезируется в поджелудочной железе [21, 22].

Ряд экспериментальных исследований показал роль циркадного, биологического ритма в процессах регуляции системного артериального давления, связанных с выделением в моче определенных концентраций натрия и калия [26, 29-31]. По аналогии, у крыс линии SHR стойкое повышение артериального давления также связано преимущественно с нарушением почечных механизмов регуляции сосудистого тонуса, при этом отмечаются циркадные изменения микроэлементного статуса мочи [3, 4]. Так, в возрасте крысы 18 недель, в моче имеет место увеличение уровня натрия как днем, так и ночью, и его снижение к 22-23-й неделе ниже контрольных значений нормотензивных крыс Wistar в дневное время [4]. Уровень калия на 18-й и 19-й неделе в дневное время суток также

выше контрольных показателей, при этом в последующие сроки концентрация калия снижается [4]. Повышение концентрации калия в дневные часы на 18-й и 19-й неделе является одним из факторов повышения артериального давления, циркадианный профиль экскреции калия не связан с концентрацией эндогенного альдостерона [30-31]. Содержание кальция у крыс линии SHR в дневное время было аналогично контролю, при этом ночью на 18-й и 19-й неделе уровень был в 2 раза больше контрольных значений, в последующие сроки возвращаясь к референсным значениям нормотензивных крыс Wistar [4].

Однако в экспериментах на крысах линии SHR традиционно используются только самцы. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нами не выявлено никаких данных об экспериментальном моделировании гестации у самок линии SHR и, соответственно, исследований, уточняющих концепции развития ряда осложнений беременности при гипертензивных расстройствах. Хотелось бы отметить, что единичные исследования посвящены особенностям системы гемостаза у беременных SHR-крыс [33]. Отмечено, что у них отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги, прогрессирующая задержка фибринолиза, гиперфибриногенемия и изменения в нескольких цепях гемостаза, что свидетельствует о более высоком тромбогенном потенциале системы свертывания [33]. Авторы полагают, что установленные расстройства гемостаза у беременных SHR-крыс являются признаком гиперкоагуляционного синдрома, который вызывает развитие множественных осложнений во время беременности [33].

Таким образом, экспериментальные исследования с использованием нормотензивных Wistar Kyoto и гипертензивных самок крыс линии SHR позволят в динамике гестации уточнить механизмы плацентарных расстройств, развивающихся при нарушении системного артериального давления. Разработка биологической модели гестационных осложнений в ходе эксперимента на крысах имбредных линий позволяет не только изучить механизмы их развития, но и патогенетически обосновать факторы риска, методы профилактики и коррекции.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Чернышева Г.А., Плотников М.Б. Гемореологические показатели у крыс SHR в период возрастания и стабильно высокого артериального давления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 51-57. [Aliyev O.I., Anishhenko A.M., Sidehmenova A.V., Shamaev A.Y., Chernysheva G.A., Plotnikov M.B. Hemoreological parameters in spontaneously hypertensive rats during the stages of increasing and stable blood pressure. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(1): 51-57.]
2. Архипов А.М., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю. Локальный мозговой кровоток у крыс линии SHR в период возрастания и стабильно высокого артериального давления. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 3-2: 6-10. [Arkhipov A.M., Aliyev O.I., Sidekhmenova A.V., Shamanayev A.Yu. Local cerebral blood flow in SHR line rats during the period of increase and stable high blood pressure. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 3-2: 6-10.]
3. Благоднаров М.Л., Фролов В.А., Азова М.М., Горячев В.А. Характеристика циркадного профиля артериального давления при длительном развитии гипертензии у крыс линии SHR. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 155(5): 559-561. [Blagonravov M.L., Frolov V.A., Azova M.M., Goryachev V.A. Characteristics of circadian rhythm of blood pressure during long-term hypertension development in SHR Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 155(5): 559-561.]
4. Благоднаров М.Л., Медведева Е.В., Брык А.А., Горячев В.А., Азова М.М., Величко Э.В. Особенности экскреции электролитов на ранних стадиях развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164(7): 21-24. [Blagonravov M.L., Medvedeva E.V., Bryk A.A., Goryachev V.A., Azova M.M., Velichko E.V. Features of electrolyte excretion in the early stages of arterial hypertension in SHR rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 164(7): 21-24.]
5. Ганчева О.В., Колесник Ю.М., Мельникова О.В., Жулинский В.А., Абрамов А.В. Нейроэндокринные и метаболические нарушения у крыс с генетически детерминированной гипертензией. *Патология*. 2011; 8(2): 015-017. [Gancheva O.V., Kolesnik Yu.M., Melnikova O.V., Zhulinsky V.A., Abramov A.V. Neuroendocrine and metabolic disturbances in rats with genetically determined hypertension. *Patologia*. 2011; 8(2): 015-017.]
6. Горбатова Д.М., Жанатаев А.К., Немова Е.П., Дурнев А.Д. Повреждения ДНК в клетках плацент и эмбрионов крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма; антигенотоксический эффект афобазола. *Экологическая генетика*. 2016. 14(2): 50-56. DOI: 10.17816/ecogen14250-56 [Gorbatovala D.M., Zhanataev A.K., Nemova H.P., Durnev A.D. DNA damage in placenta and embryos of rats exposed to peat smoke; antigenotoxic effects of afobazole. *Ecological Genetics (Ekologicheskaya genetika)*. 2016. 14(2): 50-56.]
7. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Об участии клеток Кашченко-Гофбауэра в тканевом обмене хорионического гонадотропина на ранних этапах беременности. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5-1: 68-71. [Gruzdev S.A., Khayrullin R.M., Milovanov A.P. About involvement of kashchenko-hofbauer cells in tissue metabolism of chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013; 5-1: 68-71 (in Russ.).]
8. Гужвина Е.Н., Ильенко Л.И., Туманова Е.Л., Тризно Н.Н., Бахмутова Л.А. Применение природного препарата «ТРАУМЕЛЬ С» для лечения плацентарной недостаточности в эксперименте. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6(3): 72-76. [Guzvina E.N., Ilenko L.I., Tumanova E.L., Trizno N.N., Bahmutova L.A. The usage of natural preparation "traumel c" for the correction of placental insufficiency in experiment. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6(3): 72-76 (in Russ.).]
9. Иванова А.С., Перетятко Л.П., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Изменения в системе мать-плацента-плод под влиянием А-токоферола при неосложненном течении беременности у белых крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(4): 517-520. [Ivanova A.S., Nazarov S.B., Peretyatko L.P., Sitnikova O.G. Changes in the Mother-Placenta-Fetus System Under the Effect of  $\alpha$ -Tocopherol in Albino Rats with Normal Pregnancy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(4): 517-520.]
10. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Луцева О.А., Пшанова М.К. Влияние преиммунизации самок крыс плацентарными белками на гравиметрические фетоплацентарные показатели в конце их беременности. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-9: 1732-1736. [Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Lutseva O.A., Pshanova M.K. Influence of previous immunization of female rats by placental proteins on gravimetric fetoplacental indicators at the end of pregnancy. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 10-9: 1732-1736 (in Russ.).]
11. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мяснянкин А.А. Пять параметров фермента щелочной фосфатазы в сыворотках крови беременных женщин и их значение для диагностики плацентарной недостаточности. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-8: 1509-1513. [Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A., Mamiev O.B., Myasnyankin A.A. Five parameters of alkaline phosphatase enzyme in the serum of pregnant women and their importance for the diagnosis of placental insufficiency. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 10-8: 1509-1513 (in Russ.).]
12. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мяснянкин А.А. Значение аутоантител к плацентарным белкам для диагностики фетоплацентарной недостаточности. *Современ-*

- ные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1221. [Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A., Mamiev O.B., Myasnyankin A.A. The importance of autoantibodies to placental proteins for the diagnosis of feto-placental insufficiency. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6: 1221. (in Russ.)].
13. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2014; 20(5): 377-383. [Kravchuk E.N., Galagudza M.M. Experimental models of metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014; 20(5): 377-383 (in Russ.)].
14. Кривенцов М.А. Изменение абсолютной и относительной массы тимуса крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости в онтогенетическом аспекте. *Украинский морфологический альманах*. 2013; 11(2): 55-57. [Kriventsov M.A. Ontogenetic changes of the absolute and relative weight of the rats' thymus after parenteral administration of xenogenic cerebrospinal fluid. *Ukrainskiy morfologicheskiy al'manakh*. 2013; 11(2): 55-57 (in Russ.)].
15. Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В. Лептиндефицитные и лептинрезистентные линии грызунов как модели метаболического синдрома. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (4): 455. [Leschenko D.V., Kostyuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Minyaev M.V. Leptin-deficient and leptin-resistant rodent lines as models of metabolic syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (4): 455 (in Russ.)].
16. Мацюк Я.Р., Барабан О.В. Структура плаценты крыс в разные сроки нормально протекающей беременности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012; 37(1): 54-58. [Matsyuk Ya.R., Baraban O.V. Structure of rat placenta in different terms of normal pregnancy. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 37(1): 54-58 (in Russ.)].
17. Мельник Е.А., Бузулуков Ю.П., Демин В.Ф., Гмошинский И.В., Тышко Н.В., Тутельян В.А. Перенос наночастиц серебра через плаценту и молоко матери в эксперименте на крысах in vivo. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2013; 5(3): 111-119. [Melnik E.A., Buzulukov Yu.P., Demin V.F., Gmoshinski I.V., Tyshko N.V., Tutelyan V.A. Transfer of Silver Nanoparticles through the Placenta and Breast Milk during in vivo Experiments on Rats. *Acta Naturae*. 2013; 5(3): 111-119].
18. Милютин Ю.П., Щербицкая А.Д., Салтыкова Е.Д., Козина Л.С., Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Арутюнян А.В. Метаболические нарушения в плаценте и мозге плодов беременных крыс при экспериментальной гипергомоцистеинемии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017; 103(11): 1280-1291. [Milyutina Yu.P., Shcherbitskaya A.D., Saltykova E.D., Kozina L.S., Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Arutyunyan A.V. Experimental hyperhomocysteinemia induces metabolic impairment in placenta and fetal brain of pregnant rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology – Sechenov Physiology Journal*. 2017; 103(11): 1280-1291 (in Russ.)].
19. Назаров С.Б., Иванова А.С., Попова И.Г. Состояние NO-зависимых механизмов в плаценте и плодов белых крыс при нормальной беременности и на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения. *Вопросы биологической, медицинской и фармакологической химии*. 2011; 2: 32-35. [Ivanova A.S., Popova I.G., Nazarov S.B. Condition of No-Dependent Mechanisms of Placenta and Fetuses of White Rats in Normal Pregnancy and on Background of Disturbance of Utero-Placental Circulation. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmakologicheskoy khimii*. 2011; 2: 32-35 (in Russ.)].
20. Сидехменова А.В., Алиев О.И., Анищенко А.М., Шаманаев А.Ю., Федорова Е.П., Плотников М.Б. Динамика показателей тромбоцитов, лейкоцитов и функциональной активности эндотелия у молодых крыс линии SHR. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015; 30(3): 61-65. [Sidekhmenova A.V., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Shamaev A.Yu., Fedorova E.P., Plotnikov M.B. Dynamics of indicators of platelets, white blood cells, and functional activity of the endothelium in young SHR rats. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2015; 30(3): 61-65 (in Russ.)].
21. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте. *Нефрология*. 2017; 21(5): 76-79. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-79 [Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Khutiyeva M.Ya., Podgornyy I.V. The role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency in the experiment. *Nefrologiya*. 2017; 21(5): 76-79 (in Russ.)].
22. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В., Петров Ю.А. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2013; 17(26): 50-53. [Chebotareva Ju.Ju., Ovsjannikov V.G., Hutieva M.Ja., Podgornyy I.V., Petrov Ju.A. The experimental modeling of the preeclampsia in the experiment in the Wistar rats. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2013; 17(26): 50-53.]
23. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Моделирование поликистоза яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 3: 29-31. [Chebotareva Yu. Yu., Ovchinnikov V.G. Modeling of the polycystic ovary syndrome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009; 3: 29-31 (in Russ.)].
24. Ямпольская И.С., Коханов А.В. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7(2-3): 322. [Yampol'skaya I.S., Kokhanov A.V. Autoimmune model of feto-placental insufficiency and fetal delay syndrome.



- Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2013; 7(2-3): 322.]
25. Avrahami D., Kaestner K. Epigenetic regulation of pancreas development and function. *Semin Cell Dev Biol.* 2012; 23(6): 693-700. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.06.002
  26. Gumz M.L., Rabinowitz L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol.* 2013;33(3): 229-236. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.04.003.
  27. Letourneur A., Roussel S., Toutain J., Bernaudin M., Touzani O. Impact of genetic and renovascular chronic arterial hypertension on the acute spatio-temporal evolution of the ischemic penumbra: a sequential study with MRI in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(2): 504-513. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.118.
  28. Li Y., Shen Q., Huang S., Li W., Muir E.R., Long J.A., Duong T.Q. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension. *Neuroimage.* 2015; 111: 329-337. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.053.
  29. Solocinski K., Gumz M.L. The circadian clock in the regulation of renal rhythms. *J Biol Rhythms.* 2015; 30(6): 470-486. DOI: 10.1177/0748730415610879.
  30. Stone M.J., Bogen S.A. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012; 119(10): 2205-2208. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347690
  31. Stow L.R., Gumz M.L. The circadian clock in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(4): 598-604. DOI: 10.1681/ASN.2010080803.
  32. Tayebati S.K., Tomassoni D., Amenta F. Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: microanatomy, neurochemistry and behavior. *J Neurol Sci.* 2012; 322(1-2): 241-249. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.047.
  33. Toryanik E.L. Hemostatic system changes pregnant SHR rats. *J. Pharmacy of Kazakhstan.* 2015; 167(4): 26-28.
  34. Wang L., Mu Z., Lin X., Geng J., Xiao T.Q., Zhang Z., Wang Y., Guan Y., Yang G.Y. Simultaneous imaging of cerebrovascular structure and function in hypertensive rats using synchrotron radiation angiography. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 359. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00359.

Поступила в редакцию 29.10.2018

Подписана в печать 21.03.2019

**Для цитирования:** Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В. Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(1):114–123. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/13.

## MODELING OF GESTATIONAL COMPLICATIONS IN EXPERIMENTAL STUDIES ON RATS

© *Ovsyannikov V.G., Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V.*

**Rostov State Medical University (RostSMU)**

29, Nakhichevansky Alley, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

The literature review includes the data of modern experiments on the mechanisms of development of various gestational complications in rats. It is generally accepted that rats, similar to pregnant women, have the hemochorial type of placentation and 3-week gestation which is identical to the three trimesters of pregnancy. This allows studying the mechanisms of placental disorders more profoundly in experiments in the dynamics of ultra-short pregnancy, and justifying the methods of their prevention pathogenically. The necessity to evaluate morphological and functional changes of rat placenta is emphasized. It is noted that giant Kashchenko – Gofbauer cells or fetal placental macrophages are visualized in healthy pregnancy in rats, by analogy to pregnant women, and the presence of these cells indicates the proper function of the placenta. In experiments on rats, risk factors for placental disorders were studied in details; ways of prevention and correction were developed. Currently, the special attention is paid to pilot studies of pathogenetic mechanisms of developing gestational disorders in pregnancy complicated by hypertensive disorders. Spontaneously hypertensive rats (SHR) are used in experiments related to the study of the mechanisms of hypertension, as well as the aspects of developing metabolic syndrome, insulin resistance, abdominal obesity, hypertriglyceridemia. This line of rats has the similar symptoms of primary hypertension in humans, while experimental modeling clarifies not only the pathogenesis of hypertension, but also the formation of the pathological state of the target organs. The possibility for a more detailed study of the mechanism of hypertensive disorders in the dynamics of pregnancy using rats of inbred lines, including spontaneously hypertensive and control – normotensive ones.

**Keywords:** review; gestational pathology; placenta; rat.

**Ovsyannikov Viktor G.** – DM, Professor, Department of Pathological Physiology, RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: [ovsyannikov\\_vg@mail.ru](mailto:ovsyannikov_vg@mail.ru) (correspondence author)

**Chebotareva Yulia Yu.** – DM, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: [chebotarevayulia@inbox.ru](mailto:chebotarevayulia@inbox.ru).

**Podgorniy Igor V.** – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: [i\\_podgorniy@mail.ru](mailto:i_podgorniy@mail.ru).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 29.10.2018

Accepted 21.03.2019

---

**For citation:** Ovsyannikov V.G., Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V. Modeling of hypertension during pregnancy in experimental studies on rats. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):114–123. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/13.