
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА САМОК И ПЛОДОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© 2025 г. Н. Д. Вдовиченко^{1,*}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,*

Санкт-Петербург, Россия

**E-mail: vdona@mail.ru*

Поступила в редакцию 20.11.2024 г.

После доработки 12.12.2024 г.

Принята к публикации 16.12.2024 г.

Проведен сравнительный анализ изменений показателей сердечной деятельности в условиях гемической гипоксии, создаваемой введением нитрита натрия, на самках крыс 18-го (E18) и 20-го (E20) дня беременности и их плодах. Показано, что в условиях использования модели гемической гипоксии в последнем триместре пренатального развития наблюдается повышение чувствительности организма самок к недостатку кислорода на E20 по сравнению с E18. Анализ физиологических показателей плодов, наоборот, выявил большую резистентность их сердечно-сосудистой системы к гипоксии на E20, чем на E18. Анализ вариабельности сердечного ритма показал активное участие катехоламинергической системы в экстренной мобилизации энергетических и метаболических ресурсов у плодов.

Ключевые слова: пренатальный онтогенез, гипоксия, беременность, плоды крыс, частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма

DOI: 10.31857/S0869813925030055, **EDN:** UGTNAE

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой перинатальной медицины является своевременная диагностика фетальных патологий, в частности гипоксии. Гипоксия плода является объектом пристального изучения, так как сохраняет ведущее место среди факторов перинатальной смертности и остается основной причиной структурных и функциональных нарушений развития плода и новорожденных. Наиболее часто используемой в экспериментах на беременных крысах является модель гипербарической гипоксии. Однако она позволяет изучить только отдаленные морфологические, нейрохимические и функциональные последствия у новорожденных крысят. Тем не менее особый интерес представляет изучение начальных, самых ранних фаз развития гипоксии, определение закономерностей реакции сердечной системы самки и плода. Такие исследования могут быть выполнены на плодах крыс в условиях *in vivo* с помощью модели гемической гипоксии, создаваемой введением нитрита натрия (NaNO_2). В приспособлении сердечной деятельности к изменениям потребностей организма в условиях гипоксии

принимают непосредственное участие симпатическая и парасимпатическая системы [1–4]. При этом следует понимать, что в пренатальном онтогенезе эти системы морфологически еще не полностью сформированы, поэтому рассмотрен баланс между холинергическими и катехоламинергическими (КА) влияниями. Для оценки этого баланса широко применяются методы анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Существует много работ, посвященных оценке ВСР как плода, так и матери у человека [5–9] и овцы [10–12]. Однако отсутствуют работы, в которых были бы представлены данные по изменению показателей ВСР самки и плода крыс, зарегистрированные в единых методических условиях на разных этапах пренатального онтогенеза. Несмотря на многочисленные исследования на различных животных и человеке, дискуссионным остается вопрос о характере изменений ВСР при гипоксии плода [5, 6] и о возможности использования этих изменений как биомаркера для выявления плодов группы риска. В данной работе поставлена задача исследовать у плодов и самок крыс изменение показателей сердечного ритма, в частности ВСР, на разных стадиях беременности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

В экспериментах использовали 36 плодов от 12 самок белых крыс *Rattus norvegicus f. domestica* 6–7-месячного возраста на E18 и E20 массой не менее 350 г (виварий экспериментально-биологической клиники Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН). Животных содержали в помещениях с контролируемой температурой и влажностью при 12-часовом световом режиме, в пластиковых клетках Т4 с мелкой древесной стружкой со свободным доступом к корму и воде.

Предварительная подготовка

Для наркотизации взрослых крыс использовали внутривентральное и в течение опыта подкожное введение уретана (1 г/кг) (ICN Biomedicals, Inc.). У самки через разрез в брюшной стенке извлекали матку и помещали в кювету с термостатированным физиологическим раствором ($37 \pm 0.2^\circ\text{C}$). Постоянную температуру поддерживали с помощью термостата Termex BT-10 (Россия) и контролировали цифровым термометром RST-02100 (RST, Швеция). Исследование осуществляли на извлеченных из матки плодах с сохраненным плацентарным кровообращением. Одновременно у нескольких плодов и у самки регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в монополярном отведении. Активный электрод размещали подкожно в области сердца, а индифферентный – в окружающий физиологический раствор. Параллельно у самок регистрировали частоту дыхания (ЧДД) с помощью пьезокерамического датчика. Измерение уровня кислорода в крови (SpO_2) самки проводили неинвазивным методом с помощью пульсоксиметра Vet Pulse Oximeter H380V SpO_2 (ARSTN, Китай). В течение всего опыта производилась видеозапись. Состояние плодов оценивается по следующим параметрам: сохранение розового цвета кожи, отсутствие отслаивания плаценты, хорошее кровенаполнение сосудов пуповины, наличие реакции на прикосновение.

Создание модели гемической гипоксии

Гемическую гипоксию создавали путем введения самкам NaNO_2 . Имеющиеся в литературе сведения о применяемых в опытах на крысах способах введения и дозах NaNO_2 существенно различаются у разных исследователей. При пероральном введении дозы варьируют от 11 до 250 мг/кг [13, 14]. При подкожном введении используют дозировку от 10 до 60 мг/кг [15, 16]. Чаще всего в экспериментах на небеременных крысах для создания гипоксии применяли дозу 50 мг/кг. Однако, как оказалось, введение такого коли-

чества нитрита натрия беременным самкам вызывает перебои в работе сердца у плодов через 10–15 мин, у самок – через 30 мин и остановку дыхания у самки через 50 мин после введения. После проведения предварительных экспериментов для работы была выбрана доза 25 мг/кг подкожно (подмышечно), при которой в большинстве случаев самка и плоды выживали, но уровень кислорода в крови у самки падал до 83–87%. Применение данной дозы NaNO_2 позволяет вести регистрацию ЧСС у плодов в течение 60 мин.

Методы регистрации

Ввод аналоговых сигналов в компьютер осуществляли с использованием АЦП E14-440 (“L-card”, Россия), период дискретизации АЦП составлял 0.5 мс. Цифровую обработку проводили в программах PowerGraph 3.3.12 (DiSoft, Россия) и Origin 8 (OriginLab, США). ЭКГ преобразовывали в периодограмму сердечного ритма (ПСР), спектральный анализ периодограммы с шагом 0.1 с осуществляли по алгоритму быстрого преобразования Фурье (количество точек 32672) с использованием окна Уолша (Welch). Общее время исследования физиологических показателей составляло 1.5 ч. Запись велась непрерывно: 30 мин – фон и 60 мин – после введения препарата. Для последующего анализа запись разделяли на 10-минутные фрагменты (из фоновой записи брали последние 10 мин перед инъекцией препарата).

Сердечную деятельность оценивали по средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) и показателям ВСР. Анализ ВСР позволяет оценить состояние механизмов регуляции сердечной деятельности, в частности баланс между катехоламинергическими и холинергическими влияниями. На основании литературных и собственных экспериментальных данных [17, 18] были установлены границы для трех частотных диапазонов: HF 0.8–2.5 Гц, LF 0.3–0.8 Гц, VLF 0.03–0.3 Гц. Для дальнейшего анализа рассчитывали следующие показатели: нормированную мощность спектра (максимумы мощности индивидуальных спектров приняты за 1) в каждом диапазоне, сдвиг показателей мощности спектра периодограмм сердечного ритма по отношению к фону, принятому за 100%. Нормированные показатели относительной мощности диапазонов VLF, LF, HF, рассчитанные в процентах от общей мощности спектра (T_0), а также значения коэффициента LF/HF получены путем усреднения индивидуальных значений этих показателей.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Origin 8 (OriginLab, США). Статистически обработанные данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm SEM$). После проверки нормальности распределения, выполненной по критерию Шапиро–Уилка, для определения достоверности различий между группами использовали парный тест Стьюдента и в ряде случаев однофакторный дисперсионный анализ. При отсутствии нормального распределения и при анализе показателей ВСР использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Все изменения рассматривали по отношению к фоновым показателям до введения NaNO_2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что после введения NaNO_2 у самок на E18 происходит снижение ЧСС с максимумом падения на 8% от фона в период между 50–60-й мин (рис. 1а). Частота дыхательных движений на протяжении опыта слабо снижается, достигая минимума на 50–60-ю мин, когда ЧДД падает на 5% и появляются периоды апноэ. Проводимый мониторинг сатурации крови показал, что после введения NaNO_2 уровень SpO_2 в крови самки постепенно снижается в течение всего времени наблюдения.

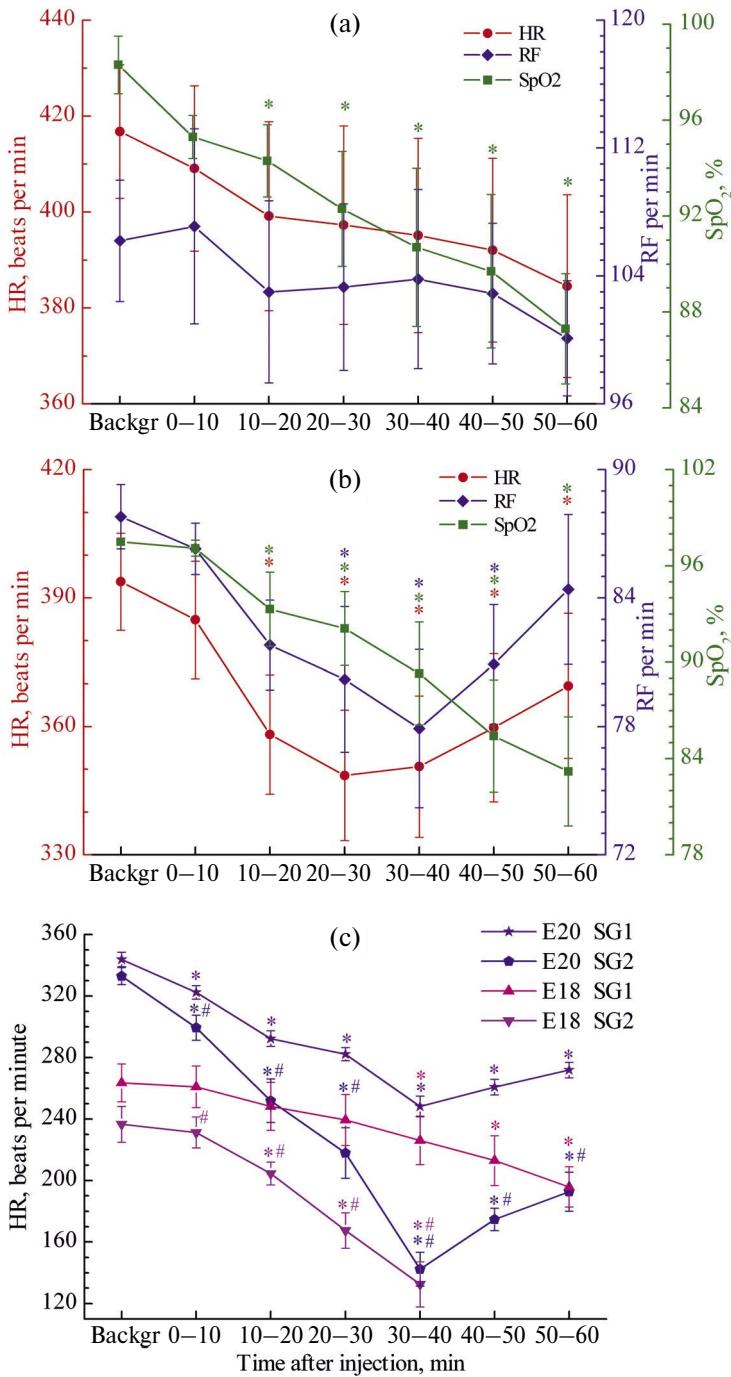


Рис. 1. Динамика изменений ЧСС, ЧДД и SpO₂ у самок на 18-й (а) и 20-й (б) день гестации после введения NaNO₂, а также динамика изменения ЧСС у плодов (с) на E18 и E20 после введения NaNO₂ самке. Здесь и на рис. 2–5: **p* < 0.05 – достоверность различий между фоном и NaNO₂, #*p* < 0.05 – достоверность различий между плодами ПГ1 и ПГ2, SG1 – ПГ1, SG2 – ПГ2.

У самок на E20 после введения NaNO_2 происходит преходящее замедление сердечного ритма с максимальным снижением на 11% между 20–30-й мин и последующим ростом, не достигающим за время наблюдения фонового уровня (рис. 1b). ЧДД практически не меняется, за исключением периода с 20-й по 40-ю мин, когда происходит ее снижение на 12% и появляются периоды апноэ. SpO_2 медленно снижается в течение часа. Также отмечены резкие колебания SpO_2 на 20–40-й мин во время апноэ.

Проведенный анализ показателей ВСП продемонстрировал, что у самки на 18-й день гестации после введения NaNO_2 суммарная мощность спектра ПСР меняется слабо. При этом уже в первые минуты наблюдения отмечено снижение мощности спектра ПСР в диапазонах LF, VLF и рост в диапазоне HF (рис. 2a). К 60-й мин мощность VLF превышает фоновую, а HF падает ниже фоновых показателей (рис. 3a).

После первоначального снижения мощность LF на протяжении дальнейшего времени наблюдения слабо растет, оставаясь при этом ниже фоновых значений. Уменьшение коэффициента LF/HF в течение всего времени наблюдения свидетельствует об усилении холинергических влияний (рис. 2b).

Здесь и на рис. 4–5: значения показателей абсолютной мощности диапазонов VLF, LF, HF, To даны в нормированном виде – максимумы мощности индивидуальных спектров приняты за 1 (a, c). Нормированные показатели относительной мощности диапазонов VLF, LF, HF представлены в процентах к общей мощности спектра (% к To) (b, d). Коэффициент LF/HF рассчитан путем усреднения индивидуальных значений этих показателей (b, d).

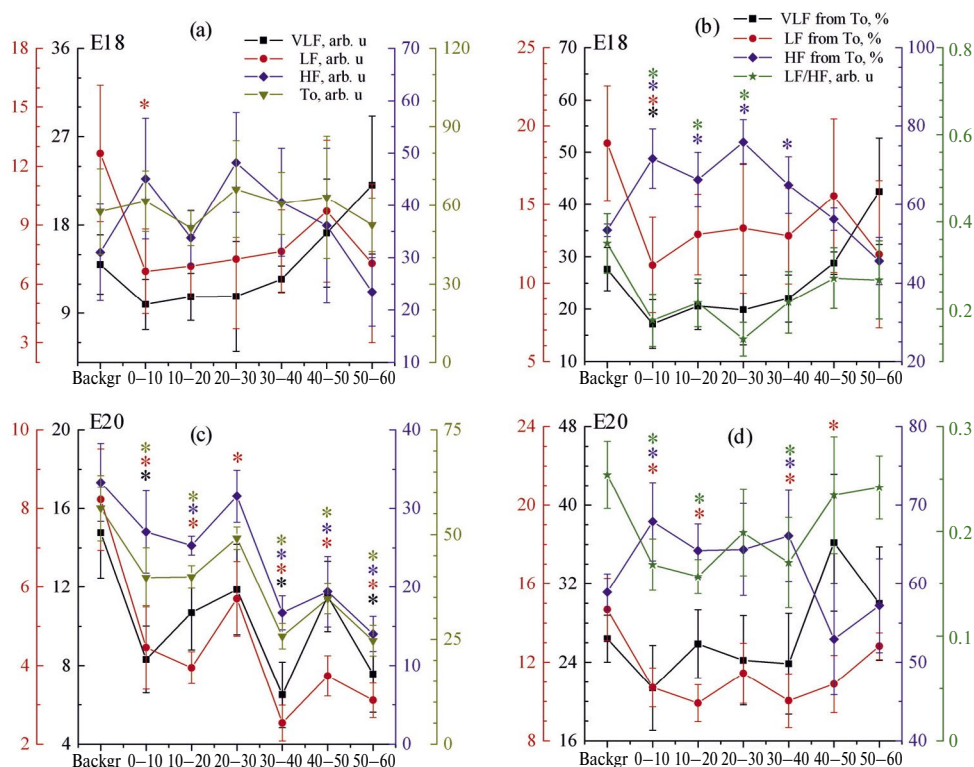


Рис. 2. Динамика изменений показателей вариабельности сердечного ритма у самок на 18-й (a, b) и 20-й (c, d) день гестации после введения NaNO_2 .

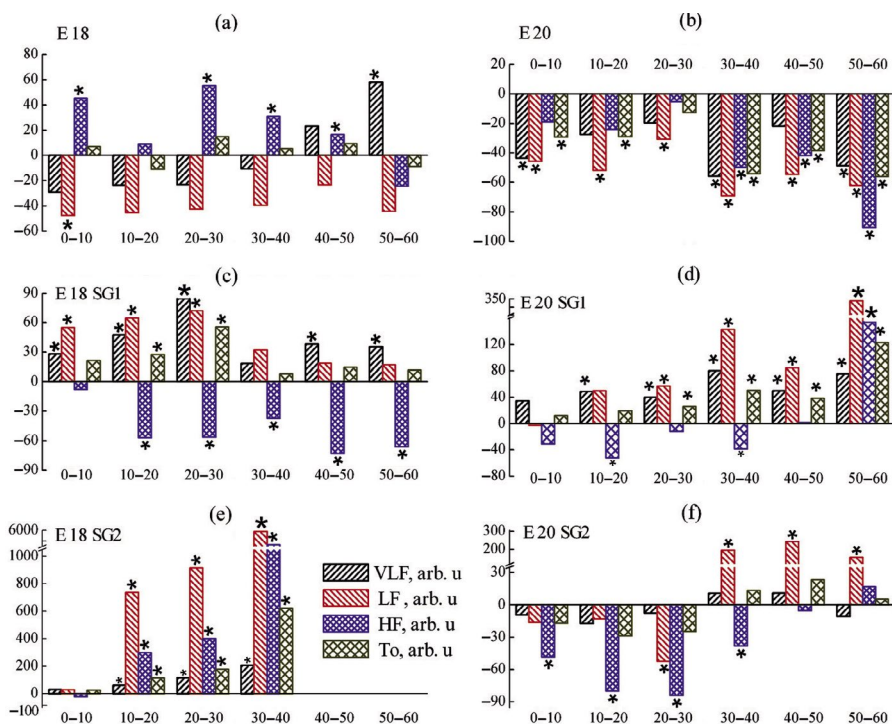


Рис. 3. Сдвиг показателей абсолютной мощности диапазонов VLF, LF, HF, To в % от исходного (фоновое) уровня, принятого за 100% у самок на 18-й (а), 20-й (б) день гестации, плодов на E18 ПГ1 (с) и ПГ2 (е), плодов на E20 ПГ1 (д) и ПГ2 (ф) после инъекции NaNO_2 самке. По оси абсцисс – время после инъекции (мин), по оси ординат – %.

Здесь и на рис. 4–5: по оси абсцисс – время после инъекции (мин), по оси ординат – условные единицы (а, с) и % (б, д).

На 20-й день гестации у самок после введения NaNO_2 и в течение всего эксперимента наблюдается снижение мощности колебаний сердечного ритма во всех диапазонах спектра (рис. 2с; 3б). Наиболее заметно падает мощность диапазона LF, что, как и на E18, вызывает смещение вагосимпатического баланса (LF/HF) в сторону усиления холинергических влияний (рис. 2д).

Анализ сердечной активности плодов показал, что плоды и на E18, и на E20 можно разделить на две подгруппы: ПГ1 – плоды с весом, средним для плодов в помете или чуть большим, ПГ2 – плоды с весом, меньшим, чем средний вес. После введения самке NaNO_2 как на E18, так и на E20 у плодов, входящих в ПГ2, наблюдается достоверно более сильное падение ЧСС по сравнению с ПГ1 (рис. 1с). На E18 на 30–40-й мин после инъекции самке NaNO_2 погибает 40%, а после 60 мин наблюдения – 80% плодов. На E20 к концу наблюдения погибает около 7% плодов.

У плодов на E18 происходит снижение ЧСС на протяжении всего времени наблюдения. В ПГ1 к 60-й мин наблюдения частота сердцебиений падает на 25% ниже фонового уровня. В случаях падения ЧСС более чем на 30% происходит остановка сердца. Плоды из ПГ2 погибают на 30–40-й мин при снижении ЧСС уже на 25%. На E20 у плодов максимум падения ЧСС происходит на 30–40-й мин, затем несколько возрастает, но до конца наблюдения остается достоверно ниже фоновых показателей. У животных из ПГ2 с 20-й по 50-ю мин могут появляться одиночные нерегулярные высокоамплитудные брадикар-

дические комплексы длительностью 40–60 с. У части плодов из ПГ1 сходные, но более короткие (около 10 с) комплексы возникают только на максимуме снижения ЧСС.

Анализ ВСР показал, что после введения самке NaNO_2 у плодов на E18 из ПГ1 в первые 30 мин наблюдения происходит рост суммарной мощности спектра ПСР за счет увеличения мощности спектра в диапазонах LF и VLF (рис. 4а), мощность диапазона HF остается ниже фоновых значений (рис. 3с). Это приводит к достоверному увеличению коэффициента LF/HF, т. е. усилению КА-влияний (рис. 4б). Во вторые 30 мин происходит некоторое снижение мощности спектра в LF и VLF диапазонах, не меняющее сложившегося ранее вагосимпатического баланса. У плодов из ПГ2 отмечен рост мощности спектра во всех диапазонах (рис. 4с). К 30–40-й мин мощность диапазона VLF увеличивается в 3 раза, LF – в 59 раз, HF – в 21 раз (рис. 3е). Примечательно, что если доля влияний со стороны нейрогуморальных факторов (VLF) регуляции сердечного ритма у плодов ПГ1 к 30–40-й мин составляет 82% от общей мощности спектра, то у плодов ПГ2 только 46%, что свидетельствует о возможном снижении у них уровня циркулирующих в крови катехоламинов (рис. 4д).

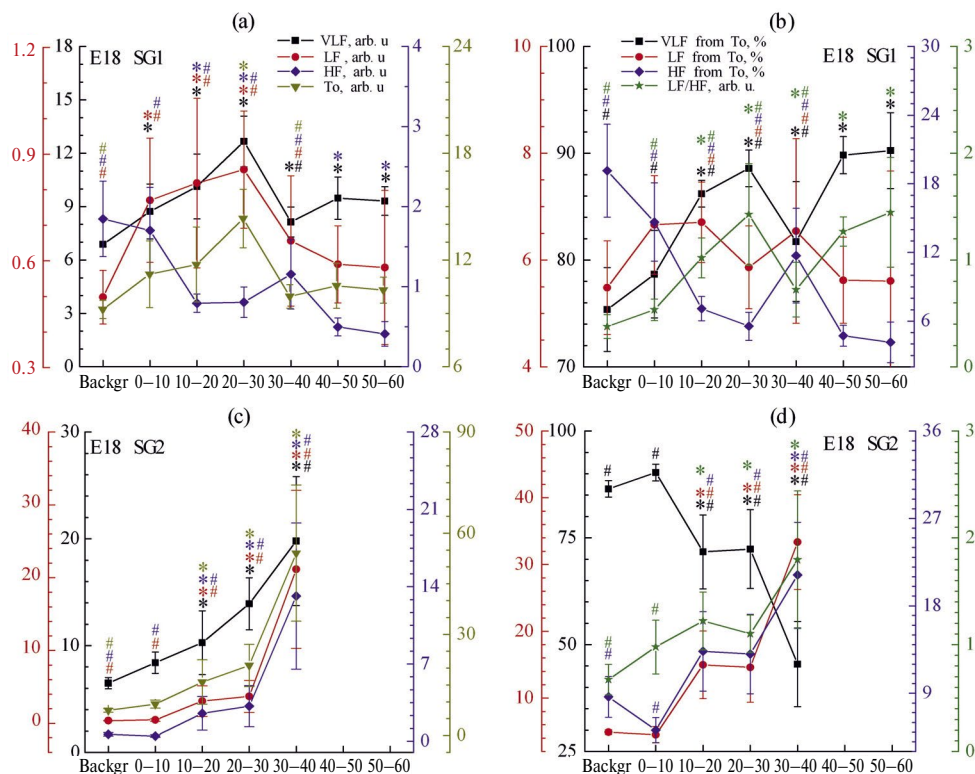


Рис. 4. Динамика изменений показателей вариабельности сердечного ритма у плодов на E18 ПГ1 (а, б), ПГ2 (с, д) после введения самкам NaNO_2 .

На E20 у плодов из ПГ1 наблюдается рост суммарной мощности спектра ПСР в основном за счет увеличения мощности диапазонов VLF и LF (рис. 5а). Мощность диапазона HF остается ниже фоновых значений большую часть времени и только к концу наблюдения возрастает. Максимум роста отмечается на 50–60-й мин, когда мощность

диапазона LF увеличивается в 4.4 раза, HF – в 2.6 раза, VLF – в 1.8 раза (рис. 3d). Для плодов ПГ2 критическим стал период 20–30 мин, когда происходит максимальное снижение абсолютной мощности всех диапазонов спектра ПСР (рис. 3f). Наиболее значительно уменьшаются холинергические влияния, что вызывает относительное увеличение доли нейрогуморальных и катехоламинергических влияний в общей мощности спектра (рис. 5с). После 30 мин мощность диапазонов VLF и HF постепенно приходит к фоновому уровню, а LF достоверно увеличивается (рис. 3f). У плодов ПГ1 и ПГ2 отмечено уменьшение доли диапазона HF в общей мощности и увеличение значений коэффициента LF/HF, что свидетельствует о смещении вагосимпатического баланса в сторону катехоламинергических влияний (рис. 5b, d).

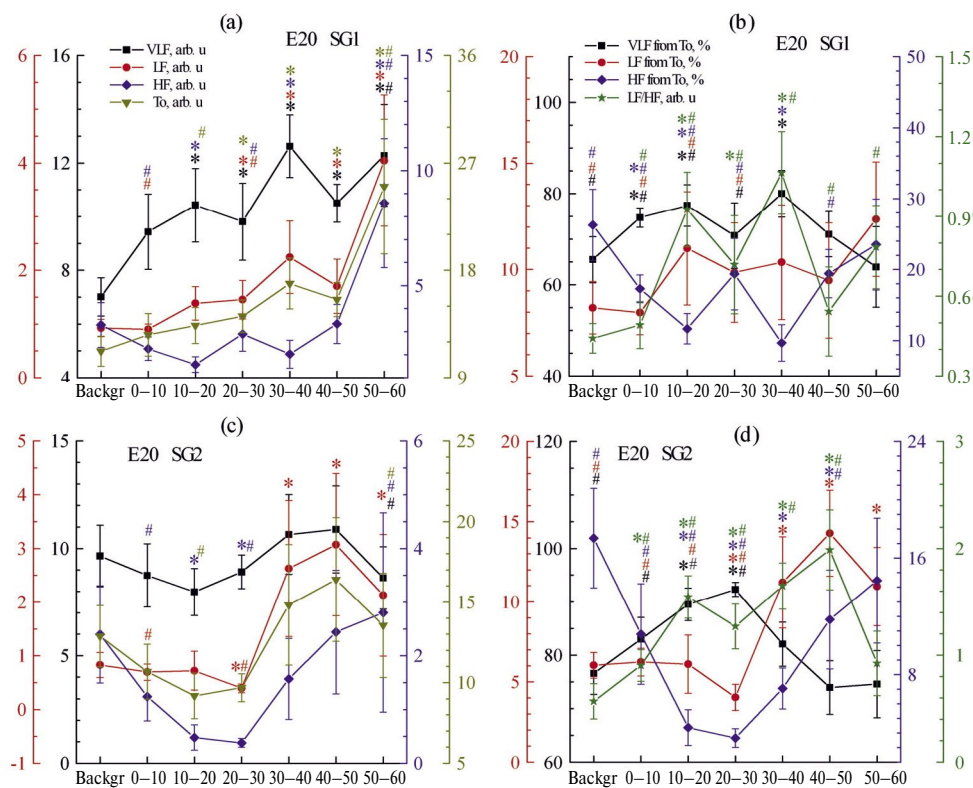


Рис. 5. Динамика изменений показателей вариабельности сердечного ритма у плодов на E20 ПГ1 (а, б) и ПГ2 (с, d) после введения самкам NaNO₂.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что после введения нитрита натрия можно выделить критический период на 20–40-й мин, когда у самок и плодов на E20 происходит максимальное падение ЧСС, а на E18 погибают плоды из ПГ2. Это коррелирует с данными о резком возрастании уровня метгемоглобина и снижении уровня оксигемоглобина, кислородной емкости крови и напряжения кислорода через 30 мин после введения NaNO₂ [13]. У самок и плодов ПГ1 на E18 максимальное падение ЧСС и гибель большинства плодов приходятся

на 50–60-ю мин, что может быть связано с развитием гемолитической анемии и метгемоглобинемии через час после инъекции нитрита натрия, отмеченным в исследованиях других авторов [14]. Снижение ЧСС, наблюдаемое в ходе исследований, отмечено также разными авторами при асфиксии как у взрослых животных [20], так и у плодов [21].

Проведенные исследования показали, что в последнем триместре пренатального развития наблюдается повышение чувствительности организма самок к недостатку кислорода на E20 по сравнению с E18. При одной и той же дозе NaNO_2 у самок на 20-й день гестации наблюдается более выраженное падение частоты дыхания и сердцебиений, а также насыщения крови кислородом. Вегетативная нервная система играет важную роль в обеспечении оптимальных условий для протекания беременности. Известно, что во время беременности повышается активность симпатического отдела ВНС, а перед родами происходит смещение баланса в сторону преобладания парасимпатических влияний [7–9, 22]. В ходе исследования было показано, что фоновый уровень активности симпатической системы у самок на 18-й день гестации выше, чем на 20-й предродовой день. Происходящее в организме самок на фоне развивающейся гипоксии изменение баланса регуляторных систем позволяет предположить, что на E18, несмотря на некоторое снижение активности, симпатическая система все-таки мобилизует внутренние ресурсы. Меньшая устойчивость к гипоксии у самок на E20 может быть следствием действия механизмов, обеспечивающих снижение перед родами эффективности воздействий на сердечный ритм. Другой причиной данного явления может быть то, что во время беременности сердечно-сосудистая система функционирует с прогрессирующе повышающейся нагрузкой, вызванной усилением обмена веществ, развитием маточно-плацентарного круга кровообращения и связанным с этим увеличением объема циркулирующей крови, увеличением массы тела матери и рядом других факторов [23–25]. Все это в сочетании с развивающейся гипоксией может создавать чрезмерную нагрузку на регуляторные системы.

Гипоксия – энергозависимый процесс, требующий постоянного восполнения энергетического субстрата. Анализ ВСР показал, что уже в плодный период элементы катехоламинергической системы, еще находящейся в стадии формирования [18, 26, 27], принимают активное участие в экстренной мобилизации энергетических и метаболических ресурсов. Об этом свидетельствует сдвиг вагосимпатического баланса в сторону катехоламинергических влияний на пике гипоксии у плодов на E18 и E20. Так как признаки симпатической иннервации обнаруживаются у плодов крыс только на E16–17 [28], можно предположить, что на E18 катехоламинергическая система еще не может долго поддерживать высокий уровень активности. Особенно это касается плодов ПГ2, обладающих меньшим весом и имеющих, как правило, хроническую внутриутробную гипоксию [29–31] и дефицит катехоламинов в организме [29]. У плодов на E20 катехоламинергическая система уже более развита, хотя еще далека от дефинитивного состояния [32], и это позволяет дольше поддерживать работу адаптационных механизмов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в последнем триместре пренатального развития в условиях использования модели гемической гипоксии наблюдается повышение чувствительности организма самок к недостатку кислорода на E20 по сравнению с E18. Анализ физиологических показателей плодов, наоборот, выявил большую резистентность сердечно-сосудистой системы плодов к гипоксии на E20, чем на E18. Анализ ВСР показал активное участие катехоламинергической системы в экстренной мобилизации энергетических и метаболических ресурсов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор благодарит руководителя группы “Развитие нервной деятельности животных в онтогенезе”, главного научного сотрудника Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, д. б. н. С.В. Кузнецова за помощь при подготовке рукописи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00264-24-00.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными (рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 г. № 33 “О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований”) и были одобрены комиссией по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 3–1/2022 от 24.03.2022 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Butruille L, De Jonckheere J, Flocteil M, Garabedian Ch, Houfflin-Debarge V, Storme L, Deruelle Ph, Logier R* (2017) Parasympathetic tone variations according to umbilical cord pH at birth: A computerized fetal heart rate variability analysis. *J Clin Monit Comput* 31(6): 1197–1202. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9957-y>
2. *Martin CB Jr, de Haan J, van der Wildt B, Jongsma HW, Dieleman A, Arts TH* (1979) Mechanisms of late decelerations in the fetal heart rate. A study with autonomic blocking agents in fetal lambs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 9(6): 361–373. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(79\)90129-1](https://doi.org/10.1016/0028-2243(79)90129-1)
3. *Doret M, Constans A, Gaucherand P* (2010) Bases physiologiques de l'analyse du rythme cardiaque foetal au cours du travail [Physiologic basis for fetal heart rate analysis during labour]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 39(4): 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.01.004>
4. *Turner JM, Mitchell MD, Kumar SS* (2020) The physiology of intrapartum fetal compromise at term. *Am J Obstet Gynecol* 222(1): 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.032>
5. *Tournier A, Beacom M, Westgate JA, Bennet L, Garabedian C, Ugwumadu A, Gunn AJ, Lea CA* (2022) Physiological control of fetal heart rate variability during labour: Implications and controversies. *J Physiol* 600 (3): 431–450. <https://doi.org/10.1113/JP282276>
6. *Tarvonen MJ, Lear CA, Andersson S, Gunn AJ, Teramo KA* (2022) Increased variability of fetal heart rate during labour: A review of preclinical and clinical studies. *BJOG* 129 (12): 2070–2081. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17234>
7. *Pagani M* (2002) Heart rate variability and pregnancy. *J Hypertens* Nov 20 (11): 2125–2126. <https://doi.org/10.1097/00004872-200211000-00004>
8. *Khlybova SV, Tsirkin VI, Dvoryanskii SA, Makarova IA, Trukhin AN* (2008) Heart rate variability in normal and complicated pregnancies. *Human Physiol* 34 (5): 625–632. <https://doi.org/10.1134/S0362119708050113>
9. *Ходырев ГН, Новоселова АВ, Хлыбова СВ, Дмитриева СЛ* (2013) Оценка вариабельности сердечного ритма у беременных женщин. *Вопр гинекол акушер перинатол* 12 (2): 16–21. [Khodyrev GN, Novoselova AV, Khlybova SV, Dmitriyeva SL (2013) Assessment of heart rate variability in pregnant women. *Vopr ginekolog akusher perinatal* 12 (2): 16–21. (In Russ)].
10. *Cruz-Aleixo AS, Castro Ferreira Lima M, Holanda DE Albuquerque AL, Tortorelli Teixeira R, Alves DE Paula R, Grandi MC, Laurenti Ferreira DO, Harumi Tsunemi M, Biagio Chiacchio S, Gomes Lourenço ML* (2021) Heart rate variability in Dorper sheep in the fetal and neonatal periods until 120 days of age: Use of the technique in the field. *J Veterin Med Sci* 83 (1): 17–27. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0292>

11. Garabedian C, Champion C, Servan-Schreiber E, Butruille L, Aubry E, Sharma D, Logier R, Deruelle P, Storme L, Houfflin-Debarge V, De Jonckheere J (2017) A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: An experimental study in a fetal sheep model. *PloS One* 12 (7): e0180653.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180653>
12. Shaw CJ, Allison BJ, Itani N, Botting KJ, Niu Y, Lees CC, Giussani DA (2018) Altered autonomic control of heart rate variability in the chronically hypoxic fetus. *J Physiol* 596 (23): 6105–6119.
<https://doi.org/10.1113/JP275659>
13. Kohn MC, Melnick RL, Ye F, Portier CJ (2002) Pharmacokinetics of sodium nitrite-induced methemoglobinemia in the rat. *Drug Metab Dispos* 30 (6): 676–683.
<https://doi.org/10.1124/dmd.30.6.676>
14. Kinoshita S, Kakihira H (1982) The influence of sodium nitrite upon the physical functions of mice. *Sangyo Igaku* 24 (5): 471–474.
<https://doi.org/10.1539/joh1959.24.471>
15. Шумилова ТЕ, Ноздрачев АД, Январева ИИ, Шерешков ВИ (2004) Ионный состав крови крыс при острой нитритной гипоксии. *Вестн Санкт-Петербургск универ* 3(3): 41–49. [Shumilova TE, Nozdrachev AD, Yanvareva IN, Shereshkov VI (2004) Ionic composition of rat blood during acute nitrite hypoxia. *Vestn Saint Petersburg Univer* 3(3): 41–49. (In Russ)].
16. Cigerci IH, Fidan AF, Konuk M, Yuksel H, Kucukkurt I, Eryavuz A, Sozbilir NB (2009) The protective potential of *Yucca schidigera* (Sarsaponin 30) against nitrite-induced oxidative stress in rats. *J Nat Med* 63 (3): 311–317.
<https://doi.org/10.1007/s11418-009-0338-4>
17. Kuznetsov SV, Goncharov NV, Glashkina LM (2005) Change of parameters of functioning of the cardiovascular and respiratory systems in rats of different ages under effects of low doses of the cholinesterase inhibitor phosphacol. *J Evol Biochem Physiol* 41(2): 201–210.
<https://doi.org/10.1007/s10893-005-0055x>
18. Timofeeva OP, Vdovichenko ND, Kuznetsov SV (2012) Effect of Change in Activity Level of Catecholaminergic Systems on Motor, Respiratory, and Cardiac Activities in Fetal Rats. *J Evol Biochem Physiol* 48(3): 310–321.
<https://doi.org/10.1134/S0022093012030085>
19. Мясоедов ЕЕ, Назаров СБ (2004) Реакция эритроцитарной системы взрослых крыс на острую нитритную интоксикацию. *Патол физиол эксп терапия* 2: 16–18. [Myasoyedov EE, Nazarov SB (2004) Reaction of the erythrocyte system of adult rats to acute nitrite intoxication. *Pathol Physiol Exp Therapy* 2: 16–18. (In Russ)].
20. Boardman A, Schlindwein FS, Thakor NV, Kimura T, Geocadin RG (2002) Detection of asphyxia using heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 40 (6): 618–624.
<https://doi.org/10.1007/BF02345299>
21. Lear CA, Maeda Y, King VJ, Dhillon SK, Beacom MJ, Gunning MI, Lear BA, Davidson JO, Stone PR, Ikeda T, Gunn AJ, Bennet L (2023) Circadian patterns of heart rate variability in fetal sheep after hypoxia-ischaemia: A biomarker of evolving brain injury. *J Physiol Advance online publ*.
<https://doi.org/10.1113/JP284560>
22. Гудков ГВ, Поморцев АВ, Федорович ОК (2001) Комплексное исследование функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных с гестозом. *Акуш и гинекол* 3: 45–50. [Gudkov GV, Pomoptsev AV, Fedopovich OK (2001) Comprehensive study of the functional state of the autonomic nervous system in pregnant women with gestosis. *Akusher Ginekolog* 3: 45–50. (In Russ)].
23. Gilson GJ, Mosher MD, Conrad KP (1992) Systemic hemodynamics and oxygen transport during pregnancy in chronically instrumented, conscious rats. *Am J Physiol heart Circ Physiol* 263(6): H1911–H1918.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1911>
24. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ (2016) Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: A series of meta-analyses. *Heart* 102(7): 518–526
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308476>
25. Eke AC (2021) An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 33(5): 581–598.
<https://doi.org/10.1515/jbcp-2021-0312>
26. Fedele L, Brand T (2020) The intrinsic cardiac nervous system and its role in cardiac pacemaking and conduction. *J Cardiovasc Dev Dis* 7: 54.
<https://doi.org/10.3390/jcdd7040054>
27. Kowalski WJ, Garcia-Pak IH, Li W, Uosaki H, Tampakakis E, Zou J, Lin Y, Patterson K, Kwon C, Mukouyama YS (2022) Sympathetic neurons regulate cardiomyocyte maturation in culture. *Front Cell Dev Biol* 10: 850645.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.850645>

28. Pappano AJ (1977) Ontogenetic development of autonomic neuroeffector transmission and transmitter reactivity in embryonic and fetal hearts. *Pharmacol Rev* 29: 3–33.
29. Sharma D, Shastri S, Sharma P (2016) Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 10: 67–83.
<https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>
30. Rizzo G, Arduini D (2009) Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. A review. *Minerva Ginecol* 61(5): 411–420.
31. Resnik R (2002) Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 99(3): 490–496.
[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01780-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01780-x)
32. Nedoma J, Slavíková J, Tucek S (1986) Muscarinic acetylcholine receptors in the heart of rats before and after birth. *Pflügers Arch* 406 (1): 45–50.
<https://doi.org/10.1007/BF00582951>

Comparative Analysis of Changes in Heart Rate Parameters of Female and Fetal Rats under Conditions of Hemic Hypoxia

N. D. Vdovichenko *

*“Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia*

**e-mail: vdona@mail.ru*

We performed a comparative analysis of changes in the cardiac activity parameters under conditions of hemic hypoxia created by the introduction of sodium nitrite in female rats and their fetuses on gestation days 18 (E18) and 20 (E20). In the last trimester of prenatal development, under the conditions of the hemic hypoxia model, an increase in the sensitivity of the female organism to oxygen deficiency is observed at E20 compared to E18. Conversely, an analysis of the physiological indices of the fetuses revealed a greater resistance of the fetal cardiovascular system to hypoxia on E20 than on E18. Analysis of heart rate variability (HRV) showed the active participation of the catecholaminergic system in the emergency mobilization of energy and metabolic resources in fetuses.

Keywords: prenatal ontogenesis, hypoxia, pregnancy, rat fetuses, heart rate, heart rate variability