ОСОБЕННОСТЬ ВЛИЯНИЯ СТРЕССА В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ НА АДАПТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ У КРЫС АДОЛЕСЦЕНТНОГО ВОЗРАСТА

© Буткевич Ирина Павловна[1,2], Михайленко Виктор Анатольевич[2], Вершинина Елена Андреевна[2], Уланова Наталья Анатольевна[2], Шимараева Татьяна Николаевна[1], Протасова Анастасия Васильевна[1,2], Астапова Мария Константиновна[3]

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [2]ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; [3]ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.. E-mail: Irinabutkevich@yandex.ru

Ключевые слова: стресс; беременность; антидепрессанты; адолесцентное потомство; адаптивное поведение; крыса.

Введение. Стресс в перинатальный период развития, например, болевой стресс, вызванный инвазивными процедурами у новорожденного, как и пренатальный стресс (стресс матери в период беременности), являются фактором риска для формирования отклонений в развитии ноцицептивной и психоэмоциональной систем. В качестве модели депрессивного состояния у человека в экспериментальных условиях на животных используют пренатальный стресс. Известно, что депрессивное состояние негативно влияет на развивающийся организм, для предотвращения неблагоприятных последствий которого применяют ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) антидепрессант флуоксетин. Серотонинергический рецептор типа 1А (5-НТ1А) вовлечен в развитие тревожно-депрессивного состояния и является мишенью для флуоксетина и агониста 5-НТ1А рецептора анксиолитика буспирона. Современные экспериментальные и клинические данные указывают на то, что негативное влияние стресса в критические периоды развития аккумулируется, что приводит к ослаблению способности организма сопротивляться стрессам в дальнейшей жизни, но при определенных условиях такая ситуация, что чрезвычайно важно для здоровья, способствует созданию адаптивного фенотипа, благоприятствующего переживанию стрессовых ситуаций. Механизм формирования адаптивной реакции в условиях сочетания разных типов стресса не изучен.

Цель исследования. Изучить влияние комбинации пренатального стресса и стресса воспалительной боли в период новорожденности на разные типы адаптивного поведения и когнитивные способности у адолесцентных крыс, а также оценить пренатальное влияние флуоксетина и буспирона, которым были подвергнуты их матери в период беременности с целью коррекции поведения у потомства.

Материалы и методы. Самки и самцы крыс (линия Вистар) из Биоколлекции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) были использованы для получения, потомства. Животные содержались в виварии лаборатории в стандартных условиях, Наличие сперматозоидов в мазке самки принимали за нулевой день беременности. С девятого дня беременности самок подразделяли на группы в зависимости от введения веществ, которое осуществляли до родов: флуоксетин (Sigma, 10 мг/кг), буспирон (Sigma, 3.5 мг/кг), физиологический раствор, последнюю четвертую группу крыс не подвергали никаким воздействиям. С 15-го дня беременности до родов всех крыс за исключением половины животных из последней группы подвергали иммобилизационному стрессу в течение часа. После рождения в помете оставляли по 4 самца и 4 самки. В возрасте одного и повторно двух дней жизни равное число пометов из каждой группы самок было подвергнуто, другое — не подвергнуто периферической боли, вызванной воспалительным агентом. Таким образом, в работе были использованы две главные группы животных, подвергнутых и не подвергнутых воспалительной боли в новорожденном возрасте, каждая группа включала следующие подгруппы: пренатально стрессированные самки с пренатальным введением физиологического раствора, флуоксетина или буспирона и пренатально не стрессированные самки без введе-

ния препаратов или физиологического раствора (контроль, без боли). Каждая подгруппа включала не менее 8–10 самок. С 25-дневного возраста у крыс исследовали болевой ответ в тесте горячая пластина, тонический болевой ответ в формалиновом тесте, уровень тревожно-депрессивного поведения в тестах приподнятого крестообразного лабиринта и принудительного плавания, когнитивные способности в тесте Морриса.

Результаты. Пренатальный стресс вызвал ухудшение всех типов исследованного поведения у крысят адолесцентного возраста, а хроническая инъекция стрессированным во время беременности самкам флуоксетина или буспирона нивелировала влияние пренатального стресса. Пренатальный стресс по сравнению с постнатальным стрессом вызвал более сильный проноцицептивный эффект в воспалительном болевом ответе, интегрированном на супраспинальном уровне, в формалиновом тесте и в когнитивных способностях; в остальных типах поведения влияние обоих стрессовых факторов было равнозначно. Боль у пренатально стрессированных новорожденных не вызвала ухудшения поведения ни в одном из тестов, более того она препятствовала проявлению негативного влияния пренатального стресса, на что указывало достоверное снижение уровня болевого ответа в тесте «горячая пластина» и воспалительного болевого ответа в формалиновом тесте. В этих условиях действие препаратов не проявилось, что свидетельствует о том, что препараты оказывают влияние у особей только с повышенной болевой чувствительностью и выраженным тревожно-депрессивным поведением.

Заключение. Полученные новые данные о достоверном снижении, вызванном взаимодействием пренатального стресса и болевого стресса в ранний постнатальный период, болевой чувствительности и воспалительного пролонгированного болевого ответа, интегрированного на супраспинальном уровне, поддерживают гипотезу о возможном благоприятном влиянии вредных стрессовых событий в раннем возрасте на формирование адаптивного поведения, способствующего в дальнейшем преодолению стрессовых нагрузок.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 17–04–00214а.