

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ВЛИЯНИЯ БУСПИРОНА И СТРЕССА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У РАЗНОПОЛЫХ КРЫСЯТ В ПЕРИОД ОНТОГЕНЕЗА С ПОНИЖЕННЫМ УРОВНЕМ МОЗГОВОГО СЕРТОНИНА

© И. П. Буткевич^{1,2}, Т. Н. Шимараева¹, В. А. Михайленко²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург

Резюме. Ранее нами впервые было обнаружено усиление тонического болевого ответа, вызванного очагом воспаления, у крысят, рожденных матерями, подвергнутыми стрессу во время беременности (пренатальный стресс). Настоящая работа посвящена исследованию влияний пренатального стресса на психоэмоциональную и продолжительную болевую реакции у крысят в период индивидуального развития, характерной особенностью которого является резкое снижение уровня мозгового серотонина. Исследовано также влияние материнского буспилона до стресса в период беременности на функциональные показатели психоэмоциональной и тонической болевой систем у потомства. Обнаружено, что пренатальный стресс увеличил число болевых паттернов (сгибание, встряхивание) в разные фазы динамики болевого ответа в формалиновом тесте у самцов и самок, причем в большей степени у самцов, чем у самок. В тесте принудительного плавания достоверных изменений в показателе психоэмоционального поведения у пренатально стрессированных крысят обоего пола не было выявлено. С целью снизить обнаруженное усиление болевого ответа у пренатально стрессированного потомства, беременных самок подвергали хроническим инъекциям серотонинергического анксиолитика и антидепрессанта буспилона, агониста 5-HT_{1A} рецепторов; пренатальный эффект буспилона на психоэмоциональное поведение у пренатально стрессированных крысят также был оценен. Материнский буспирон у потомства обоего пола нормализовал болевое поведение и существенно уменьшил время иммобильности — показателя депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания. Результаты исследования указывают на анальгетический и антидепрессивный эффекты материнского буспилона у пренатально стрессированных десятидневных крысят и демонстрируют половой диморфизм во влиянии пренатального стресса на динамику болевого ответа в формалиновом тесте. Различия во влияниях пренатальных воздействий на болевой ответ во время межфазного интервала у разнополых особей указывают на более раннее созревание нисходящей серотонинергической тормозной системы модуляции афферентных болевых сигналов у самцов, чем у самок и указывают на участие в этом процессе 5-HT_{1A} рецепторов.

Ключевые слова: буспирон; беременность; пренатальный стресс; потомство; тоническая воспалительная боль; формалиновый тест; тест форсированного плавания; половой диморфизм.

ВСТУПЛЕНИЕ

Сильный или продолжительный стресс во время беременности модифицирует развитие головного мозга плода, что вызывает в дальнейшем нарушение разных видов поведения, когнитивных функций, повышенную тревожность и депрессию [19, 25, 26, 27, 29, 31]. Доминирует мнение, что сильный стресс во время последней трети беременности, вызывая повышенную секрецию кортизола у людей и кортикостерона у животных, повреждает регуляторный механизм обратной связи в стрессорной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС) и функционирование 5-HT_{1A} рецепторов в ключевых областях мозга; сходные нарушения обнаружены у пациентов с депрессией и у пренатально стрессированных животных [24, 25, 27, 28]. Несмотря на все возрастающее число публикаций, посвященных этой проблеме, механизм пренатального стресса остается недостаточно изученным. Для того чтобы выяснить механизм пренатальных повреждений и найти эффективный путь для их коррекции, важно знать как рано и каким образом

проявляются эти изменения в онтогенезе. Результаты исследований, проводимых на животных в раннем онтогенезе в разных экспериментальных условиях, являются информативными и способствуют решению этой проблемы. В предыдущих работах нами впервые было обнаружено, что пренатальный стресс вызывает у недельных крысят, с характерным для этого возраста высоким уровнем внутримозгового серотонина [16, 17], снижение адаптивного поведения и усиление тонического болевого ответа в формалиновом тесте и, что важно, участие в этом процессе фетального серотонина [9, 10]. Принимая во внимание данные литературы о том, что серотонинергическая система плода, серотонинергические рецепторы типа 1 A (5-HT_{1A} рецепторы), являются мишенью пренатального стресса [28], мы провели исследование на пренатально стрессированных крысятах того же возраста и обнаружили антидепрессивный и анальгетический эффекты агониста 5-HT_{1A} рецепторов буспилона, инъектированного самке до ее стрессирования во время беременности [11]. Используя аналогичный подход в настоя-

шей работе, мы исследовали влияние материнского буспилона на функциональную активность психоэмоциональной и тонической ноцицептивной систем у пренатально стрессированного десятидневного потомства крысят, возраст, в котором, по данным литературы, у крыс наблюдается резкое снижение внутримозгового уровня серотонина [16, 17, 18]. Повышенное внимание в литературе к вопросу о половых различиях в болевой чувствительности [6] побудило нас провести исследование на самцах и самках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН в лаборатории онтогенеза нервной системы с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Самцы и самки крыс линии Вистар были получены из вивария Института. На следующий день после подсадки определяли беременность по наличию во влагалищном мазке сперматозоидов (нулевой день беременности). Самок крыс ($n=16$) с фиксированным сроком беременности с 9-го дня до родов (21-й день беременности) подвергали хроническим инъекциям буспилона ($n=8$) (Sigma, 3 мг/кг, 1 мл, внутривенно) или физиологического раствора (контроль $n=8$), а в последнюю неделю беременности — иммобилизационному стрессу (буспирон+стресс $n=4$ и физиологический раствор+стресс $n=4$) в течение 60 мин. В это время буспирон вводили за 5 мин до стресса с целью вызвать анксиолитический эффект у самки. Следующие группы самок и, соответственно, группы потомства, были использованы в экспериментах: 1) буспирон, не стрессированные, 2) физиологический раствор, не стрессированные, 3) буспирон+стресс, 4) физиологический раствор+стресс. На 2-й день после рождения крысят (день появления потомства принимали за нулевой день) в помете оставляли равное, по возможности, число самцов и самок, всего не более восьми. Всех животных содержали в стандартных условиях (свободный доступ к воде и пище, 12-часовой световой день, температура 20–22 °C). Эксперименты были поставлены на мужском и женском десятидневном потомстве самок, подвергнутых вышеописанным воздействиям. Каждая группа крысят включала по 9 животных. В возрасте десяти дней из каждого помета брали поочередно по одному крысенку для исследования в течение 45 с в тесте принудительного плавания (видоизмененный вариант теста Порсолта) [23]. Условия теста соответствовали условиям ранее проведенных экспериментов (Михайленко и др., 2008). Коротко, крысят помещали в стеклянный цилиндр с водой (диаметр и высота 25 см, температура воды 34 °C). Регистрация времени иммобильности

(показатель депрессивноподобного поведения) производилась визуально по секундомеру и с помощью регистрации на видеокамере. Показателем уровня депрессии служило суммарное время иммобильности, в течение которого животные удерживались на воде при отсутствии плавательных движений. После тестирования крысят высушивали, помечали и возвращали к матери.

На следующие сутки у крысят регистрировали характеристики болевой ответа в формалиновом тесте. Болевой ответ в формалиновом тесте [14] состоит из двух фаз и межфазного интервала. Первая фаза (острая), продолжительностью 3–5 мин, является ответом ноцицепторов на инъекцию формалина, вторая (тоническая) фаза возникает в ответ на развитие очага воспаления и продолжается 30–40 мин, в ней отражается уровень сенситизации нейронов задних рогов спинного мозга; между фазами имеется межфазный интервал (3–9 мин), который формируется с 10–11-го дня жизни по мере развития нисходящей моноаминергической тормозной системы. Продолжительность фаз и межфазного интервала варьирует в зависимости от возраста [2, 5, 7, 8]. Каждого крысенка помещали в индивидуальную камеру (25×20×10 см) с прозрачными стенками для визуальной регистрации болевых паттернов сгибания и встряхивания, вызванных подкожной инъекцией формалина (2,5%, 1 мкл) в подошву левой задней конечности. Эксперименты проводили одновременно на четырех установках с использованием компьютерной программы. Продолжительность теста составляла 60 мин. Контролем для инъекции формалина служили крысята с инъекцией физиологического раствора в том же объеме и в то же место. Для построения графика динамики болевой реакции усредняли число сгибаний+встряхиваний за каждые три минуты в течение 60 минут.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 8. Оценку достоверности проводили по *U*-критерию Манна–Уитни и *t*-критерию Стьюдента. Различия считали значимыми при $p<0,05$. На графиках представлены средние значения \pm ошибки средних значений (стандартные ошибки).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлены данные по влиянию пренатальных воздействий на показатель уровня депрессивноподобного поведения (время иммобильности) у самцов (рис. 1 А) и у самок (рис. 1 Б). При сравнении показателя психоэмоционального поведения у пренатально стрессированных (физиологический раствор+стресс) и не стрессированных (физиологический раствор) крысят обнаружено, что

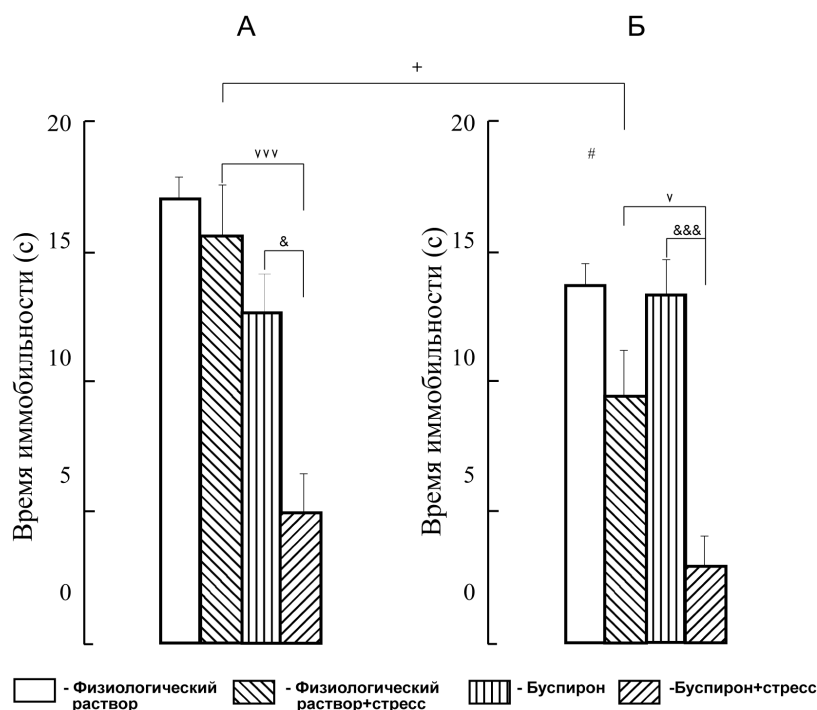


Рис. 1. Время иммобильности в тесте принудительного плавания у самцов (А) и самок (Б) крысят с разными пренатальными воздействиями:

+ – $p < 0,05$ половые различия; v – $p < 0,05$, vvv – $p < 0,001$ различия между физиологический раствор+стресс и бупирон+стресс; & – $p < 0,05$, &&& – $p < 0,001$ различия между бупирон и бупирон+стресс

пренатальный стресс не вызвал достоверных изменений у крысят обоего пола. Однако у пренатально стрессированных самок время иммобильности было достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с этим показателем у пренатально стрессированных самцов. У крысят обоего пола пренатальное введение бупирона, предшествующее стрессу (бупирон+стресс), снизило время иммобильности у самцов ($p = 0,001$) и у самок ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (фи-

зиологический раствор+стресс). У крысят группы бупирон+стресс значения времени иммобильности были достоверно ниже как у самцов ($p < 0,05$), так и у самок ($p = 0,001$) по сравнению с этими показателями у контрольных животных (группа бупирон).

На рисунке 2 представлены данные по влиянию пренатальных воздействий на динамику тонического болевого ответа в формалиновом тесте. При сравнении числа болевых паттернов сгиба-

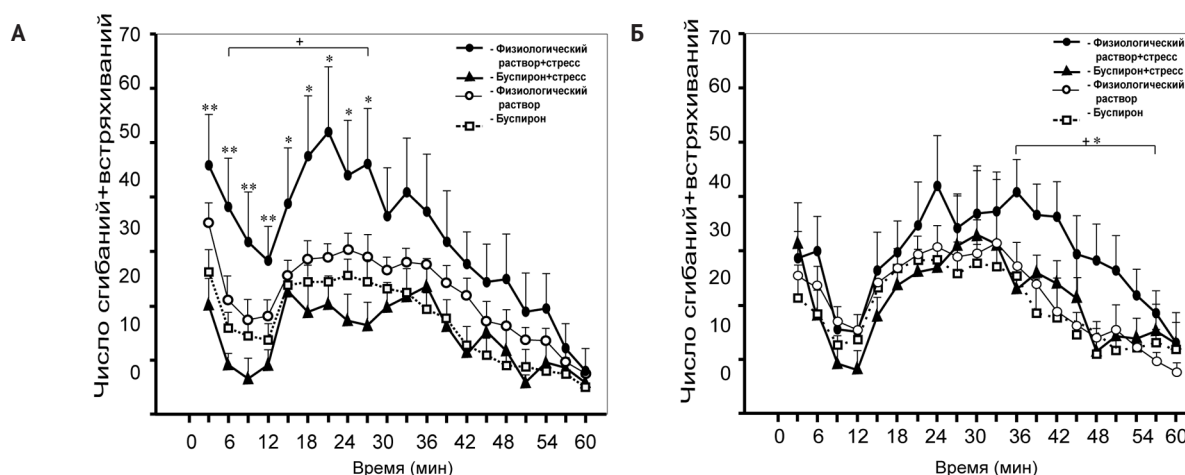


Рис. 2. Динамика паттернов сгибания + встряхивания в самцов (А) и самок (Б) крысят с разными пренатальными воздействиями:

+ – $p < 0,05$ различия между физиологический раствор и физиологический раствор+стресс; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ различия между физиологический раствор+стресс и бупирон+стресс

ния+встряхивания у пренатально стрессированных (физиологический раствор+стресс) и не стрессированных (физиологический раствор) крысят обнаружено, что пренатальный стресс вызвал увеличение числа паттернов сгибания+встряхивания в первую фазу, в интерфазу и в начале второй фазы формалинового теста у самцов ($p < 0,05$), тогда как у самок — только во вторую половину второй фазы ($p < 0,05$). Половые различия в динамике болевого ответа у пренатально стрессированных крыс обнаружены на 3-й и 4-й минутах ($p < 0,05$) после инъекции формалина, то есть во время межфазного интервала в формалиновом тесте. Подкожная инъекция физиологического раствора контрольным для формалина животным не вызвала болевых паттернов.

У крысят группы буспирон+стресс обнаружено уменьшение числа болевых паттернов у самцов ($p = 0,001$) и у самок ($p < 0,05$) по сравнению с этим показателем у контрольных животных (физиологический раствор+стресс) в те периоды болевого ответа, в которые у последних наблюдалось увеличение числа сгибаний+встряхиваний. Достоверных половых различий в числе сгибаний+встряхиваний у крыс группы буспирон+стресс не было выявлено.

Представленные в статье новые данные свидетельствуют о том, что хроническая инъекция серотонинергического анксиолитика и антидепрессанта буспилона крысам во время беременности существенно снижает у потомства обоего пола время иммобильности, показатель депрессивноподобного поведения, и вызывает антиноцицептивный эффект, снижение числа болевых паттернов в формалиновом тесте. Обнаружено более раннее созревание нисходящей серотонинергической тормозной системы модуляции афферентных болевых сигналов у самцов по сравнению с самками и участие в этом процессе 5-HT_{1A} рецепторов.

Ранее нами было показано, что пренатальный стресс вызывает долговременные изменения поведенческого болевого ответа в формалиновом тесте, которые сочетались с морфологическими нарушениями в дорсальном ядре шва (центральном представительстве серотонинергических нейронов), неокортексе и гиппокампе [9], структурах, вовлеченных и в эмоциональное поведение [15]. Эти данные дают возможность предполагать изменение и психоэмоционального поведения у пренатально стрессированных крысят. Данные о влиянии пренатального стресса на 5-HT_{1A} рецепторы и об их модификации антидепрессантами отражены в единичных публикациях [20, 28]. Авторы показали, что рецепторы этого типа являются мишенью пренатального стресса, и что нарушения в мозге, вызванные пренатальным стрессом, в дальнейшем

способствуют развитию депрессивных проявлений и снижению уровня 5-HT_{1A} рецепторов в гиппокампе. Нейроанатомические связи дорсальных ядер шва с префронтальной корой, гиппокампом, гипоталамусом и центрами спинного мозга определяют интеграцию тонического болевого и психоэмоционального видов поведения [30].

Исследованный нами возраст относится к периоду быстрых изменений в развитии многих нейротрансмиттерных систем, включая серотонинергическую систему [16, 17, 18]. Отсутствие влияний пренатального стресса на показатель депрессивноподобного поведения может быть связано с обнаруженным упомянутыми авторами резким снижением уровня мозгового серотонина, происходящим у десятидневных крысят после его максимального значения у семидневных. Подтверждением этих данных могут быть результаты исследования, полученные нами ранее на пренатально стрессированных крысятах в возрасте семи дней, у которых время иммобильности было резко уменьшено, по сравнению с этим показателем у пренатально не стрессированных крысят [1]. У пренатально стрессированных крысят в настоящем исследовании был обнаружен половой диморфизм в показателе психоэмоционального поведения, у самок по сравнению с самцами он был достоверно ниже. Интересным является факт, что буспирон, которым воздействовали на самку в период беременности, резко снизил время иммобильности только у пренатально стрессированных, но не у пренатально не стрессированных особей, причем даже ниже уровня подобного показателя у контрольных животных. В экспериментах на взрослых крысах показано, что серотонинергическая система участвует в снижении времени иммобильности, а буспирон вызывает антидепрессантный эффект в тесте принудительного плавания [13]. Очевидно, что в наших экспериментах пренатальный буспирон после проникновения через плацентарный и кровяной барьеры повлиял на развитие серотонинергической системы плода, но его эффект в снижении времени иммобильности проявился только у пренатально стрессированных особей. Известно, что буспирон оказывает свое действие через 5-HT_{1A} рецепторы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) [22, 31]. Участие этой стрессорной системы в опосредовании поведения в тесте принудительного плавания также известно [20]. В недавно опубликованной нами статье был описан факт о неодинаково проявляющемся пренатальном влиянии буспилона на ГГНС у семи- и десятидневных пренатально стрессированных самцов крысят [12], что можно принять во внимание при

объяснении влияний буспилона до пренатального стресса на время иммобильности у десятидневных животных. Вероятно, что комбинированное действие рассмотренных выше и других биологически активных веществ, а также стремительные изменения, происходящие в это время в нейротрансмиттерных системах и их рецепторах (например, превращение возбуждающего влияния гамкэргической системы в тормозное, изменение плотности NMDA-рецепторов и др.) оказались ответственными за резкое снижение иммобильности у десятидневных крысят буспирон+стресс.

Данные, полученные при исследовании влияний пренатального стресса на динамику тонического болевого ответа в формалиновом тесте, свидетельствуют о существенном усилении болевого ответа у самцов и значительно менее выраженном у самок. Кроме того, выявлена временная зависимость развития болевого ответа от пола. Так, если у пренатально стрессированных самцов усиление болевых паттернов обнаружено в острую фазу, в интерфазу и в начале тонической фазы формалинового теста, то у самок — только во вторую половину последней. Достоверные различия между полами обнаружены во время межфазного интервала в формалиновом тесте. Важно отметить, что буспирон до стресса в период беременности вызвал снижение числа болевых паттернов у потомства именно в те периоды формалинового теста, в которые пренатальный стресс увеличил их у потомства матерей без обработки этим препаратом. Эти данные указывают на антиноцицептивное влияние в нисходящей тормозной серотонинергической системе, которое серотонин оказывает через 5-HT_{1A} рецепторы [21]. С 10–11-го постнатального дня серотонинергическая нисходящая тормозная система начинает выполнять адаптивную функцию [11]. На это указывает тот факт, что пренатальное введение буспилона до стресса нормализует уровень болевого ответа в период интерфазы, за формирование которой эта система отвечает. Следует обратить особое внимание на то, что антидепрессантное и антиноцицептивное влияния буспилона проявились только у пренатально стрессированных животных. Это может быть связано с активностью трофического фактора S100 β , который стимулирует развитие нейронов в серотонинергических структурах и коры головного мозга [4]. Освобождение S100 β из астроцитов может быть вызвано активацией 5-HT_{1A} рецепторов [32]. Было показано, что инъекции рецепторного агониста контрольным животным имели малый эффект в увеличении уровня этого фактора, но значительный — при пониженном уровне серотонина [3]. Последнее наблюдается у пренатально стрессированных особей [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что хроническое введение буспилона до стресса во время беременности самкам крыс вызывает у потомства антидепрессантный и антиноцицептивный эффекты в исследованных тестах. Различия во влияниях пренатального стресса и буспилона до пренатального стресса на болевой ответ во время межфазного интервала у разнополых особей указывают на более раннее созревание нисходящей серотонинергической тормозной системы модуляции афферентных болевых сигналов у самцов, чем у самок, и на участие в этом процессе 5-HT_{1A} рецепторов. Полученные данные свидетельствуют о важной роли 5-HT_{1A} рецепторов у крысят в возрасте десяти дней в становлении функциональной активности тонической ноцицептивной и психоэмоциональной систем и в повышении их резистентности у пренатально стрессированных особей.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 11-04-01381-а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайленко В.А., Буткевич И.П., Вершинина Е.А., Семенов П.О. Взаимоотношения между показателями болевой реакции при воспалении и уровня выраженности депрессии у пренатально стрессированных крысят // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2008. — Т. 94, № 12. — С. 1384–1392.
2. Abbott F.V., Guy E.R. Effects of morphine, pentobarbital and amphetamine on formalin-induced behaviours in infant rats: sedation versus specific suppression of pain // Pain. — 1995. — Vol. 62. — P. 303–312.
3. Azmitia E.C., Marshak D.R., Whitaker-Azmitia P.M. Functional interactions between glial S-100 β and CNS 5-HT neurons // J. Cell. Biochem. — 1990. — Vol. 14, F. 8.
4. Azmitia E.C., Griffin S.W., Marshak D.R., VanEldik L.T., Whitaker-Azmitia P.M. 5-HT_{1A} and S-100 β ; a neuronal/glial link to Alzheimer's Disease, in: Yu A.C.H., Hertz, L., Norenberg, M.D., Sykova, E. and Waxman, S (Eds.), Neuronal-astrocyte Interactions; Implications for Normal and Pathological CNS Function, Prog. Brain. Res. — 1992. — Vol. 94. — P. 459–473.
5. Barr G.A. Maturation of the biphasic behavioral and heart rate response in the formalin test // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1998. — Vol. 60. — P. 329–335.
6. Bartley E.J., Fillingim R.B. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings // Br. J. Anaesth. — 2013. — Vol. 111, N 1. — P. 52–58. Review.

7. Butkevich I.P., Vershinina E.A. Prenatal stress alters time characteristics and intensity of formalin-induced pain responses in juvenile rats // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 915, N 1. – P. 88–93.
8. Butkevich I.P., Vershinina E.A. Maternal stress differently alters nociceptive behaviors in the formalin test in adult female and male rats // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 961, N 1 – P. 159–165.
9. Butkevich I.P., Mikhailenko V.A., Vershinina E.A., Khozhai L.I., Grigorev I.P., Otellin V.A. Reduced serotonin synthesis during early embryogeny changes effect of subsequent prenatal stress on persistent pain in the formalin test in adult male and female rats // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1042. – P. 144–159.
10. Butkevich I.P., Barr G.A., Vershinina E.A. Sex differences in formalin-induced pain in prenatally stressed infant rats // *Europ. J. Pain.* – 2007. – Vol. 11. – P. 888–894.
11. Butkevich I., Mikhailenko V., Vershinina E., Semionov P., Makukhina G., Otellin V. Maternal buspirone protects against the adverse effects of in utero stress on emotional and pain-related behaviors in offspring // *Physiol. Behav.* – 2011. – Vol. 102. – P. 137–142.
12. Butkevich I.P., Mikhailenko V.A., Bagaeva T.P., Vershinina E.A., Aloisi A.M., Otellin V.A. 2013. Inflammatory pain and corticosterone response in infant rats: effect of 5-HT_{1A} agonist buspirone prior to gestational stress. *Mediators of Inflammation*. Article ID 915189, 7 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/915189>.
13. Detke M., Rickels M., Lucki I. Active behaviors in the forced swimming test differentially activated by serotonergic and noradrenergic antidepressants // *Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 121. – P. 66–72.
14. Dubuisson D., Dennis S.G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stimulation in rats and cats // *Pain.* – 1997. – Vol. 4. – P. 161–174.
15. Fanselow M.S., Dong H.W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? // *Neuron.* – 2011. – Vol. 65. – P. 7–19.
16. Fujimiya M., Hosoda S., Kitahama K., Kimura H., Maeda T. Early development of serotonin neuron in the brain as studied by immunohistochemistry combined with tryptophan administration // *Brain Dev.* – 1986. – Vol. 8. – P. 335–342.
17. Lanoir J., Hilaire G., Self I. Reduced density of functional 5-HT_{1A} receptors in the brain, medulla and spinal cord of monoamine oxidase-A knockout mouse neonates // *J. Compar. Neurol.* – 2006. – Vol. 495. – P. 607–623.
18. Liu Q., Wong-Riley M.T. Postnatal changes in tryptophan hydroxylase and serotonin transporter immunoreactivity in multiple brainstem nuclei of the rat: implications for a sensitive period // *J. Comp. Neurol.* – 2010. – Vol. 518, N 7. – P. 1082–1097.
19. Markham J.A., Koenig J.I. Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2011. – Vol. 214. – P. 89–106.
20. Morley-Fletcher S., Darnaudery M., Mocaer E., Froger N., Lanfumey L., Laviola G., Casolini P., Zuena A.R., Marzano L., Hamon M., Maccari S. Chronic treatment with imipramine reverses immobility behaviour, hippocampal corticosteroid receptors and cortical 5-HT (1A) receptor mRNA in prenatally stressed rats // *Neuropharmacology* – 2004. – Vol. 47. – P. 841–847.
21. Oyama T., Ueda M., Kuraishi Y., Akaike A., Satoh M. Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord // *Neurosci. Res.* – 1996. – Vol. 25, N 2. – P. 129–135.
22. Pompili M., Serafini G., Innamorati M. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention // *Eur. Arch. of Psychiatry and Clinic Neurosci.* – 2010. – Vol. 260, N8. – P. 583–600.
23. Porsolt R.D., LePichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature.* – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.
24. Pryce C.R., Aubert Y., Maier C., Pearce P.C., Fuchs E. The developmental impact of prenatal stress, prenatal dexamethasone and postnatal social stress on physiology, behaviour and neuroanatomy of primate offspring: studies in rhesus macaque and common marmoset // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2011. – Vol. 214, N 1. – P. 33–53.
25. Reynolds R. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, N 1. – P. 1–11.
26. Rice F., Harold G.T., Boivin J., van den Bree M., Hay D.F., Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences // *Psychol. Med.* – 2010. – Vol. 40. – P. 335–345.
27. Seckl J.R. Glucocorticoids, developmental “programming” and the risk of affective dysfunction // *Prog. Brain Res.* – 2008. – Vol. 167. – P. 17–34.
28. Van den Hove D.L., Lauder J.M., Scheepens A., Prickaerts J., Blanco C.E., Steinbusch H.W. Prenatal stress in the rat alters 5-HT_{1A} receptor binding in the ventral hippocampus // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1090. – P. 29–34.
29. Van den Hove D.L., Kenis G., Steinbusch H.W., Blanco C.E., Prickaerts J. Maternal stress-induced reduction in birth weight as a marker for adult affective state // *J. Front. Biosci.* – 2010. – Vol. 2. – P. 43–46.
30. Wang Q.P., Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation // *Brain Res. Bull.* – 1994. – Vol. 34. – P. 575–585.

31. *Weinstock M.* Intrauterine factors as determinants of depressive disorder // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* — 2010. — Vol. 47. — P. 36–45.
32. *Whitaker-Azmitia P.M., Murphy R., Azmitia E.C.* Stimulation of astroglial 5-HT_{1A} receptors releases the serotonergic growth factor, protein, S-100, and alters astroglial morphology // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 528. — P. 155–158.

PRENATAL EFFECTS OF BUSPIRONE AND STRESS ON BEHAVIORAL REACTIONS IN RAT PUPS OF DIFFERENT SEXES DURING PERIOD OF ONTOGENY WITH LOW LEVEL OF BRAIN SEROTONIN

Butkevich I.P., Shimarayeva T.N., Mikhaylenko V.A.

◆ **Resume.** Previously we revealed for the first time pain response exacerbation caused by inflammation in rats born to dams exposed to stress during pregnancy (prenatal stress). The present study is devoted to investigation of prenatal stress effects on psychoemotional and tonic pain reactions in rat pups during the individual development period that is characterized with a dramatic reduction of the brain serotonin level. Effects of maternal buspirone before stress during pregnancy on functional indices of psychoemotional and tonic pain systems in the offspring were also investigated. Prenatal stress increased the number of

pain patterns (flexing+shaking) during different phases of the time-course of formalin-induced pain in females and males to a greater extent in males. Prenatally stressed rat pups of both sexes failed to show reliable changes in the index of psychoemotional behavior in the forced swim test. With the aim to decrease pain response exacerbation found in prenatally stressed offspring, pregnant dams were exposed to chronic injections of serotonergic anxiolytic and antidepressant buspirone which is an agonist of 5-HT_{1A} receptors; prenatal effect of buspirone on psychoemotional behavior in prenatally stressed rat pups was also evaluated. Maternal buspirone normalized pain behavior and decreased considerably the time of immobility, the index of depressive behavior in the forced swim test. The present results indicate analgesic and antidepressive effects of maternal buspirone in prenatally stressed 10-day old rat pups and demonstrate sexual dimorphism in effects of prenatal stress on the time-course of formalin-induced pain. Differences in effects of prenatal influences on pain response during the interphase in males and females indicate earlier maturation of the descending serotonergic inhibitory system of afferent pain signals modulation in males than in females and demonstrate that 5-HT_{1A} receptors are involved in this process.

◆ **Key words:** buspirone; pregnancy; prenatal stress; offspring; tonic inflammatory pain; formalin test; forced swim test; sex dimorphism.

◆ Информация об авторах

Буткевич Ирина Павловна — д-р биол. наук, ведущий научн. сотрудник, доцент. Лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской Академии наук. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. E-mail: irinabutkevich@yandex.ru.

Butkevich Irina Pavlovna — Dr. Sci., Project Leader, Associate Professor Lab. of Ontogeny of Nervous System. Institute of Physiology Russian Academy of Sciences named after I.P. Pavlov. 6, Nab. Makarova, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: irinabutkevich@yandex.ru.

Шимараева Татьяна Николаевна — канд. биол. наук, доцент. Кафедра нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: 3706381@mail.ru.

Shimarayeva Tatyana Nikolayevna — PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: 3706381@mail.ru.

Михайленко Виктор Анатольевич — канд. биол. наук, старший научн. сотрудник. Лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской Академии наук. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru.

Mikhaylenko Viktor Anatolyevich — PhD, Senior Researcher. Lab. of Ontogeny of Nervous System. Institute of Physiology Russian Academy of Sciences named after I.P. Pavlov. 6, Nab. Makarova, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru.