

ИЗМЕНЕНИЕ ВЛИЯНИЙ НЕОНАТАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СТРЕССА В КОГНИТИВНОЙ СФЕРЕ И СТРЕСС-РЕАКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ КРЫСЫ

Буткевич Ирина Павловна¹, Михайленко Виктор Анатольевич¹, Вершинина Елена Андреевна¹, Шимараева Татьяна Николаевна², Кочубеев Андрей Викторович²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

E-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Ключевые слова: неонатальный болевой стресс; обучение, память; реактивность стресс-гормональной системы; постнатальное развитие; самцы и самки крысы.

Введение. Повторные болевые воздействия в неонатальном возрасте являются риском развития нарушений в центральной нервной системе. Клинические данные о влиянии неонатального болевого стресса на обучение, память и стресс-реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) ограничены подростковым периодом и получены преимущественно на особях мужского пола; механизм данных влияний остается неисследованным. Большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения поведенческих адаптивных расстройств, вызванных неонатальным болевым стрессом, имеют онтогенетические исследования, проведенные на разнополых особях. Данная проблема становится особенно актуальной в настоящее время, когда коронавирус охватил и новорожденных, которым необходима интенсивная терапия.

Цель исследования. Изучить и сравнить изменение влияний неонатального болевого стресса на пространственное обучение, память и стресс-реактивность ГТАКС у самцов и самок крыс в препубертатный и взрослый периоды развития.

Материалы и методы. Существует много моделей неонатальной боли, предназначенных для моделирования опыта младенцев, которые в отделении интенсивной терапии каждый день переживают множество повреждений кожи. Мы используем формалиновый тест, неоднократно подтвердивший высокую информативность при исследовании влияний стрессорных событий на поведение у крыс. Объектом исследования были Вистар крысы обоего пола препубертатного ($n = 104$) и половозрелого ($n = 121$) периодов развития, рожденные в виварии лаборатории онтогенеза нервной системы Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург). Родители крыс, самцы и самки были получены из биокolleкции данного Института. Все процедуры работы с животными проводились в соответствии с принципами Базельской декларации; протоколы опытов утверждены комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все животные содержались в стандартных условиях. На следующий день после подсадки определяли беременность по мазку из влагалища. После рождения потомства, в каждом помете оставляли не более восьми крысят в равном числе самцов и самок. Одно- и повторно двухдневные крысята были подвергнуты подкожной инъекции раствора формалина (2.5%, 0.5 мкл) в подошву левой задней конечности для создания умеренного болевого стресса, контрольные животные — инъекции физиологического раствора. До 30-дневного возраста животные находились с матерью. Затем разнополых крыс рассаживали в разные клетки. Способность к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса исследовали на крысах двух разных возрастных групп, начиная опыты с 45-дневного возраста (препубертатный период) и 90-дневного возраста (взрослые крысы). Крысу помещали в бассейн, в котором она должна была в течение 60 с найти металлическую платформу, расположенную на дне одного из четырех квадрантов бассейна. В течение

.....

пяти дней пространственного обучения регистрировали время нахождения платформы (латентный период, с) в двух пробах с перерывом в 4 мин, каждая проба состояла из 4 попыток. Затем в отсутствии платформы исследовали кратковременную память и через 96 часов — долговременную память. Местоположение платформы не изменяли. В обоих случаях крысу на 60 с помещали в бассейн без платформы и регистрировали латентный период достижения целевого квадранта, места, где ранее находилась платформа, время пребывания в целевом квадранте, путь, пройденной крысой и скорость движения. Использовали специальную компьютерную программу для регистрации траектории движения крысы с помощью вебкамеры. После регистрации долговременной памяти крыс подвергали формалиновому тесту (2.5% формалина, 5.0 мкл в подошву задней конечности) в течение 30 мин (пик болевого ответа). Декапитацией собирали кровь для дальнейшего определения реактивности ГГКС по содержанию гормона стресса кортикостерона в плазме крови.

Результаты. В водном лабиринте Морриса умеренный неонатальный болевой стресс вызвал в препубертатный период развития дефицит обучения, кратковременной и долговременной памяти у самцов, а у самок — дефицит долговременной памяти. У взрослых крыс обоего пола неонатальный болевой стресс не оказал влияния на когнитивные способности. Неонатальный болевой стресс способствовал появлению различий между кратковременной и долговременной памятью у взрослых самок, которые показали менее эффективную долговременную память, а также появлению половых различий в обучении с его дефицитом у препубертатных самцов, а у взрослых животных — в памяти, с более эффективной долговременной памятью у самцов по сравнению с самками. Более эффективная долговременная память у взрослых самцов сочеталась с более высокой реактивностью ГГКС в ответ на формалиновый тест по сравнению с реактивностью этой стрессорной системы у самок и у контрольных самцов, тогда как у препубертатных крыс обоего пола не было обнаружено связи между поведенческими показателями и реактивностью ГГКС.

Заключение. Таким образом, дефицит когнитивной функции, вызванный неонатальным болевым стрессом у самцов препубертатного периода, был нивелирован во взрослом возрасте, что сопровождалось повышением реактивности ГГКС. Выдвинуто предположение, что неонатальный болевой стресс способствует формированию более высокой восприимчивости к факторам окружающей среды у самцов по сравнению с самками. Обнаруженные половые различия в пространственной долговременной памяти у взрослых крыс с неонатальной болью свидетельствуют о половом диморфизме в синаптической пластичности структур, вовлеченных в процессы обучения и долговременной памяти.