



УДК 612.884+612.65+615.214

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-102-110>

## Модуляция воспалительного болевого и гормонального ответов стрессом в препубертатный период развития у пренатально стрессированных взрослых самцов и самок крыс

И. П. Буткевич<sup>✉1</sup>, В. А. Михайленко<sup>1</sup>, Е. А. Вершинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторах

Ирина Павловна Буткевич,  
SPIN-код: 9248-2288,  
Scopus AuthorID: 7004037979,  
ORCID: 0000-0002-1201-9185,  
e-mail: [irinabutkevich@yandex.ru](mailto:irinabutkevich@yandex.ru)

Виктор Анатольевич Михайленко,  
SPIN-код: 9111-0369,  
Scopus AuthorID: 57215986246,  
ORCID: 0000-0003-4221-7702,  
e-mail: [viktormikhailenko@yandex.ru](mailto:viktormikhailenko@yandex.ru)

Елена Андреевна Вершинина,  
SPIN-код: 1082-8759,  
Scopus AuthorID: 6701609543,  
ORCID: 0000-0002-8873-4409,  
e-mail: [ver\\_elen@mail.ru](mailto:ver_elen@mail.ru)

### Для цитирования:

Буткевич, И. П., Михайленко, В. А., Вершинина, Е. А.

(2021) Модуляция воспалительного болевого и гормонального ответов стрессом в препубертатный период развития у пренатально стрессированных взрослых самцов и самок крыс.

*Интегративная физиология*, т. 2, № 1, с. 102–110.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-102-110>

**Получена** 21 января 2021; прошла рецензирование 3 февраля 2021; принята 6 февраля 2021.

**Финансирование:** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 17-04-00214а.

**Права:** © Авторы (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Стресс в критические периоды развития (неонатальный, подростковый периоды) может оказывать абнормальное влияние на развитие гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС), морфогенетических и нейрхимических процессов головного мозга, увеличивая риск психопатологий. Наряду с этим увеличивается число работ, указывающих на возможное адаптивное влияние стресса. Практическая значимость этой проблемы вызывает большой интерес к изучению механизмов, с помощью которых стресс в раннем возрасте повышает стрессоустойчивость организма, но многие вопросы остаются нерешенными. Имеющиеся доклинические данные, полученные при использовании различных типов стресса (материнская депривация, лимитированное гнездо, социальный и пренатальный стресс), дают возможность выдвинуть предположение о важном вкладе изменений во время развития серотонинергической системы в индивидуальные различия восприимчивости стрессовых событий в дальнейшем онтогенезе. Баланс между ГТАКС и серотонинергической системой в процессе развития является одним из главных условий нормального функционирования стрессовой системы. Впервые примененный нами болевой стресс при сочетании с пренатальным стрессом позволил обнаружить долговременное повышение резистентности болевой системы у крысы. Ранее мы показали усиление воспалительного болевого ответа, тревожно-депрессивного поведения у пренатально стрессированных взрослых самцов и самок крыс. Цель настоящей работы — исследовать влияние стресса в препубертатный период развития на пролонгированный воспалительный болевой ответ, тревожно-депрессивное поведение и стрессорную реактивность ГТАКС у пренатально стрессированных взрослых самцов и самок крыс. Кроме того, нас интересовал вопрос, изменит ли препубертатный стресс влияние агониста серотонинергических рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> бупирона и ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина, которые вводили депрессивным крысам во время беременности, на поведенческие и гормональную реакции у взрослого пренатально стрессированного потомства.

**Ключевые слова:** стресс, воспалительная боль, депрессивноподобное поведение, кортикостерон, онтогенез, крыса.

# Modulation of inflammatory pain and hormonal responses by stress in the prepubertal period of development in prenatally stressed adult male and female rats

I. P. Butkevich<sup>✉1</sup>, V. A. Mikhailenko<sup>1</sup>, E. A. Vershinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

## Authors

Irina P. Butkevich,  
SPIN: 9248-2288,  
Scopus AuthorID: 7004037979,  
ORCID: 0000-0002-1201-9185,  
e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Viktor A. Mikhailenko,  
SPIN: 9111-0369,  
Scopus AuthorID: 57215986246,  
ORCID: 0000-0003-4221-7702,  
e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Elena A. Vershinina,  
SPIN: 1082-8759,  
Scopus AuthorID: 6701609543,  
ORCID: 0000-0002-8873-4409,  
e-mail: ver\_elen@mail.ru

## For citation:

Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A. (2021) Modulation of inflammatory pain and hormonal responses by stress in the prepubertal period of development in prenatally stressed adult male and female rats. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 102–110. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-102-110>

**Received** 21 January 2021;  
reviewed 3 February 2021;  
accepted 6 February 2021.

**Funding:** This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 17-04-00214a).

**Copyright:** © The Authors (2021).  
Published by Herzen State  
Pedagogical University of Russia.  
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)  
License 4.0.

**Abstract.** Stress during critical periods of development can have an abnormal effect on the development of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system (HPA axis), morphogenetic and neurochemical processes of the brain, increasing the risk of psychopathologies. Along with this, there is an increasing number of works indicating the possible adaptive influence of stress. This issue is of practical value which explains the popularity of studies in the mechanisms by which stress at an early age increases the body's resistance to stress. The available data suggest an important contribution of the serotonergic system to individual differences in the susceptibility to stress events further in life. The balance between the HPA axis and serotonergic system during development is one of the main conditions for the normal functioning of the stress system. We were the first to use pain stress to study the mechanisms of stress neutralization by another pain stress. Previously, we showed an increase in inflammatory pain response in prenatally stressed adult male and female rats. The aim of this work was to investigate the effect of stress during the prepubertal period of development on inflammatory pain, anxiety / depression disorders, and stress reactivity of the HPA axis in prenatally stressed adult male and female rats. In addition, we studied the question of whether prepubertal stress may change the effect of the 5-HT1A receptor agonist buspirone and the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine administered to depressed rats during pregnancy on behavioral and hormonal responses in the adult prenatally stressed offspring.

**Keywords:** stress, inflammatory pain, depressive-like behavior, corticosterone, ontogenesis, the rat.

## Введение

Стресс во время критических периодов развития увеличивает риск формирования психических отклонений, что подтверждается данными, полученными на человеке и животных (Monk et al. 2019). Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГТАКС) в норме обеспечивает адекватный стрессорный ответ, мобилизуя запас энергии, подавляя иммунный ответ и усиливая эффекты, опосредуемые сим-

патической нервной системой (de Kloet et al. 2005). Периферический гормон ГТАКС кортизол у человека и кортикостерон у животных проникает через гематоэнцефалический барьер, влияет на развитие головного мозга и этим на поведение. При сильном стрессе в пренатальном периоде гормональная защитная система плаценты не справляется с этой функцией, что приводит к поступлению избыточного количества глюкокортикоидов в головной мозг плода и, как следствие, к нарушению в нем интенсив-

но происходящих в этот период развития морфогенетических процессов. Последствия этих нарушений имеют долговременный характер, проявляющийся во многих нейробиологических системах, включая ГТАКС, разные типы поведения и ноцицептивную систему (Кнаерен et al. 2014). Стресс в препубертатный период развития, который характеризуется реорганизацией в нейрогормональных и медиаторных системах и высокой пластичностью, обуславливающей повышенную чувствительность к раздражителям, является, как и пренатальный стресс, фактором риска для нарушения поведения и функциональной активности нейроэндокринных систем (McCormick et al. 2010).

В последнее время увеличивается число работ, указывающих на возможное адаптивное влияние стресса (van Bodegom et al. 2017). Практическая значимость этой проблемы вызывает большой интерес к изучению механизмов, с помощью которых негативный стресс в раннем возрасте, модифицируя процессы развития в центральной нервной системе, может создать условия для повышения стрессоустойчивости организма к новому подобному стрессу в дальнейшем постнатальном онтогенезе (Daskalakis et al. 2013). Проведенные исследования на животных, в которых в качестве стресса применяли материнскую депривацию, лимитированное гнездо, хронический умеренный стресс, социальный или пренатальный стресс, а влияние стресса в раннем возрасте изучали преимущественно на стрессоустойчивость к эмоциональному и социальному типам стресса, позволили сделать предположение о важном вкладе изменений во время раннего развития серотонинергической системы в индивидуальные различия восприимчивости стрессовых событий во взрослом возрасте (Brummelte et al. 2017).

Впервые примененный нами болевой стресс в сочетании с пренатальным стрессом позволил обнаружить долговременное повышение резистентности болевой системы у крысы (Butkevich et al. 2016). Полученные нами данные позволили использовать болевой стресс для исследования механизмов феномена нейтрализации стресса другим стрессом (Mooney-Leber et al. 2020). Одним из главных условий нормального функционирования стрессовой системы является баланс в процессе развития между ГТАК и серотонинергической системами. Морфофункциональные связи между ГТАКС, серотонинергической и ноцицептивной системами определяют их тесное нейробиологическое взаимодействие. Ранее мы показали усиление пролонгированного воспалительного болевого

ответа, тревожно-депрессивного поведения у пренатально стрессированных взрослых самцов и самок крыс (Butkevich et al. 2019). Цель настоящей работы — исследовать влияние стресса в препубертатный период развития на пролонгированный воспалительный болевой ответ, тревожно-депрессивное поведение и стрессорную реактивность ГТАКС у пренатально стрессированных взрослых самцов и самок крыс. Кроме того, нас интересовал вопрос, изменит ли препубертатный стресс влияние агониста серотонинергических рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> буспилона и ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина, которые вводили их депрессивным матерям во время беременности, на поведенческие и гормональную реакции у взрослых пренатально стрессированных крыс. Вопрос является актуальным, во-первых, потому, что серотонинергический рецептор типа 1A (5-HT<sub>1A</sub> рецептор) является одной из важных мишеней пренатального стресса, и, во-вторых, как известно, не всем пациентам, страдающим депрессией, помогают антидепрессанты. Можно предположить, что одной из причин является стресс, пережитый в критические периоды развития, который снижает чувствительность к антидепрессантам.

## Материалы и методы

Эксперименты проведены на взрослом (90-дневном) потомстве Вистар крыс (самки  $n = 82$  и самцы  $n = 78$ ), рожденном от 50 самок, полученных, как и самцы ( $n = 30$ ), из биокolleкции (ЦКП Биокolleкция ИФ РАН) и доставленных в виварий лаборатории. В процессе экспериментов были соблюдены основные нормы и правила биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC). Все животные содержались в стандартных условиях (свободный доступ к воде и пище, 12-часовой день, свет с 8:00). Беременность определяли по мазку из влагалища, наличие сперматозоидов в мазке обозначали нулевым днем беременности. Внутривентрикулярную инъекцию препаратов проводили с девятого дня беременности до родов (флуоксетин 10 мг/кг, Sigma, буспирон 3,5 мг/кг, Sigma, физиологический раствор), контрольные крысы подвергались только взятию в руки. Используемые дозы препаратов были апробированы нами ранее (Butkevich et al. 2019). С 15-го дня беременности до родов самок, подвергнутых инъекциям (кроме контрольных самок), утром и вечером в течение 60 мин подвергали ограничительному стрессу, помещая крыс в цилиндры, резко ограничивающие

движение животных. Стресс в последнюю неделю беременности самки крысы вызывает у плода чрезмерное повышение уровня кортикостерона, что приводит в дальнейшем к развитию депрессивноподобного поведения у потомства (Weinstock 2017), поэтому такой тип стресса используют в качестве модели пренатального стресса для потомства. Введение стрессированным беременным крысам антидепрессанта флуоксетина или анксиолитика буспирона нивелирует негативное влияние пренатального стресса (Butkevich et al. 2019).

На следующие сутки после рождения в каждом помете оставляли по 4 разнополых крысенка. В исследование были включены следующие группы крыс: пренатально не стрессированные (контрольные), пренатально стрессированные с введением физиологического раствора (на графиках обозначены как пренатальный стресс), пренатально стрессированные с введением флуоксетина, пренатально стрессированные с введением буспирона.

Крыс (самцы  $n = 40$ , самки  $n = 44$ ) в возрасте 25 дней (ранний препубертатный период развития) подвергали стрессу воспалительной боли (подкожная инъекция формалина 2,5%, 10  $\mu$ l в подошву левой задней конечности) и через три дня — стрессу принудительного плавания. При достижении 90-дневного возраста у этих животных исследовали воспалительный болевой ответ в формалиновом тесте (подкожная инъекция формалина 2,5%, 50  $\mu$ l в подошву левой задней конечности) и через трое суток — уровень выраженности депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания. Остальные крысы с пренатальными воздействиями и контрольные крысы (самцы  $n = 38$ , самки  $n = 38$ ) не были подвергнуты стрессу в препубертатном периоде. В 90-дневном возрасте у них исследовали воспалительный болевой ответ в формалиновом тесте и уровень выраженности депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания по той же схеме, что и у животных, подвергнутых препубертатному стрессу.

В стандартизированном формалиновом тесте, широко используемом для оценке антиноцицептивного действия препаратов, регистрировали в тоническую фазу двухфазного поведенческого ответа число сгибаний + встряхиваний (спинальный уровень) и продолжительность реакции вылизывания в сек (супраспинальный уровень) в ответ на подкожную инъекцию формалина в подошву левой задней конечности (Butkevich, Vershinina 2003). В тесте принудительного плавания каждую крысу помещали

на 5 мин в цилиндр с водой (диаметр 25 см, высота 60 см, температура воды 24–25 °C) и регистрировали время иммобильности, проведенное крысой в неподвижном состоянии (показатель депрессивноподобного поведения). Через 30 мин после завершения теста принудительного плавания у самок крыс декапитацией собирали кровь. Кровь центрифугировали, плазму крови хранили при температуре –20 °C. Содержание кортикостерона в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы (Хема-Medica Co Cat No: K210R).

Полученные данные проверяли на нормальность выборок с использованием критерия Колмогорова — Смирнова с последующим текстом статистических методов. Анализ полученных данных проводили с использованием дисперсионного анализа ANOVA в программном комплексе SPSS Inc с последующими множественными апостериорными сравнениями по Бонферрони. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка. Статистические решения принимали на 5%-ном уровне значимости.

## Результаты исследований и обсуждение

### *Воспалительный болевой ответ*

Пренатальный стресс увеличил болевой ответ спинального (рис. 1A) и супраспинального уровней ( $p < 0,01$ ) (рис. 1C, D) по сравнению с ответом у контрольных крыс; пренатально введенные флуоксетин и буспирон уменьшили болевой ответ по сравнению с соответствующими болевыми ответами у пренатально стрессированных крыс ( $p < 0,05$  во всех случаях) (рис. 1A, B, C, D).

Препубертатный стресс внес следующие изменения в болевой ответ на спинальном уровне у крыс с пренатальными воздействиями по сравнению с ответами у крыс без препубертатного стресса: увеличил болевой ответ у самцов по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ), у пренатально стрессированных самцов ( $p < 0,05$ ) (рис. 1A) и самок ( $p < 0,01$ ) (рис. 1B). Вследствие того, что препубертатный стресс увеличил болевой ответ у пренатально стрессированных крыс, флуоксетин и буспирон проявили антиноцицептивный эффект и уменьшили болевой ответ у пренатально стрессированных самцов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  флуоксетин и буспирон соответственно) и самок ( $p < 0,01$  флуоксетин и буспирон). На супраспинальном уровне (рис. 1C, D) препубертатный стресс оказал

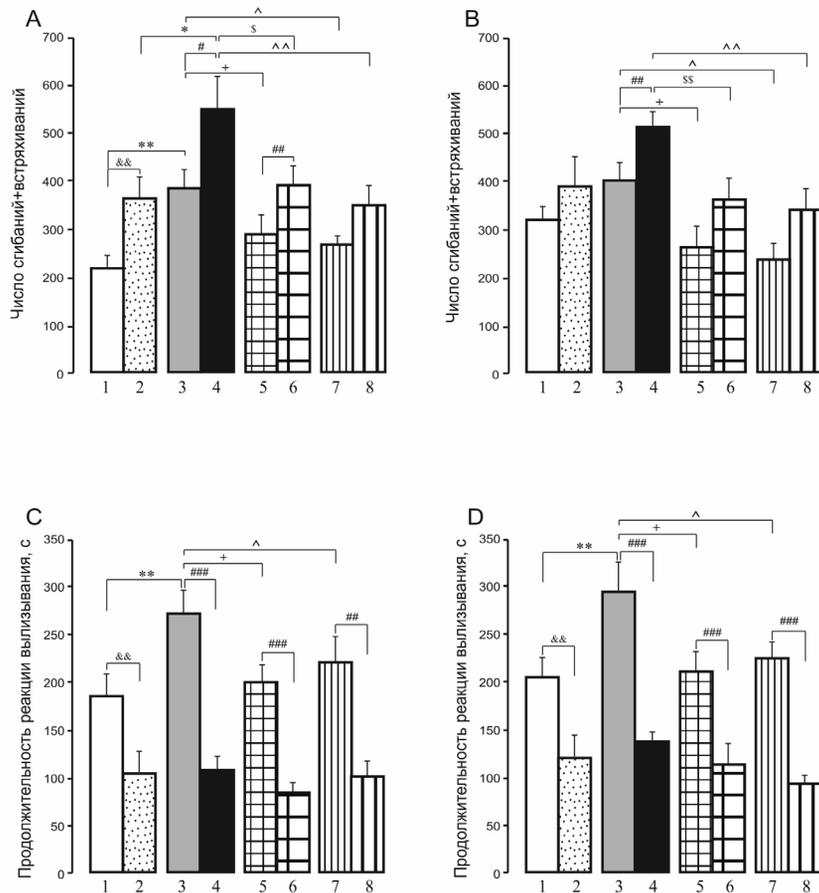


Рис. 1. Средние значения числа сгибаний + встряхиваний (А, В) и продолжительности вылизывания (С, D) у самцов (А, С) и самок (В, D) крыс, подвергнутых пренатальным воздействиям (пренатальный стресс, введение флуоксетина и буспирона) и сочетанию этих воздействий и стрессу в препубертатный период развития. 1 — контроль, 2 — препубертатный стресс, 3 — пренатальный стресс, 4 — пренатальный стресс + препубертатный стресс, 5 — флуоксетин + пренатальный стресс, 6 — флуоксетин + пренатальный стресс + препубертатный стресс, 7 — буспирон + пренатальный стресс, 8 — буспирон + пренатальный стресс + препубертатный стресс. \* $p < 0,05$  между сочетанием двух стрессов и препубертатным стрессом; \*\* $p < 0,01$  между пренатальным стрессом и контролем;  $^+p < 0,05$ , между «флуоксетин + пренатальный стресс» и пренатальным стрессом;  $^sp < 0,05$  и  $^{ss}p < 0,01$  между «флуоксетин + сочетание двух стрессов» и сочетанием двух стрессов;  $^ap < 0,05$  между «буспирон + пренатальный стресс» и пренатальным стрессом,  $^{aa}p < 0,01$  между «буспирон + сочетание двух стрессов» и сочетанием двух стрессов;  $^{\&\&}p < 0,01$  между препубертатным стрессом и контролем;  $^{\#}p < 0,05$ ,  $^{\#\#}p < 0,01$ ,  $^{\#\#\#}p < 0,001$  между пренатальным стрессом и сочетанием двух стрессов, а также между препаратом (флуоксетин или буспирон) + пренатальный стресс и препаратом (флуоксетин или буспирон) + сочетание стрессов

Fig. 1. Average values of the number of flexions + shaking (A, B) and the duration of licking (C, D) in male (A, C) and female (B, D) rats exposed to prenatal effects (prenatal stress, administration of fluoxetine or buspirone) and the combination of these influences and stress in the prepubertal period of development. 1 — control, 2 — prepubertal stress, 3 — prenatal stress, 4 — prenatal stress + prepubertal stress, 5 — fluoxetine + prenatal stress, 6 — fluoxetine + prenatal stress + prepubertal stress, 7 — buspirone + prenatal stress, 8 — buspirone + prenatal stress + prepubertal stress. \* $p < 0.05$  between a combination of two stresses and prepubertal stress; \*\* $p < 0.01$  between prenatal stress and control;  $^+p < 0.05$ , between fluoxetine + prenatal stress and prenatal stress;  $^sp < 0.05$  and  $^{ss}p < 0.01$  between fluoxetine + combination of two stresses and combination of two stresses;  $^ap < 0.05$  between buspirone + prenatal stress and prenatal stress,  $^{aa}p < 0.01$  between buspirone + combination of two stresses and a combination of two stresses;  $^{\&\&}p < 0.01$  between prepubertal stress and control;  $^{\#}p < 0.05$ ,  $^{\#\#}p < 0.01$ ,  $^{\#\#\#}p < 0.001$  between prenatal stress and combination of two stresses, and between drug (fluoxetine or buspirone) + prenatal stress and drug (fluoxetine or buspirone) + stress combination

противоположное влияние на воспалительный болевой ответ по сравнению с влиянием на ответ спинального уровня. Так, у крыс обоего пола было обнаружено уменьшение продолжительности вылизывания у контрольных ( $p < 0,01$ ), у пренатально стрессированных крыс более чем на 50% ( $p < 0,001$ , в обоих случаях) и у крыс с препаратами ( $p < 0,001$  с флуоксетином у самцов и самок, с буспироном —  $p < 0,01$  у самцов и  $p < 0,001$  у самок).

### *Депрессивноподобное поведение*

Пренатальный стресс увеличил время иммобильности у крыс обоего пола (рис. 2А, В) по сравнению с этим показателем у контрольных крыс; пренатально введенные флуоксетин и буспирон уменьшили этот показатель у самцов ( $p < 0,001$  флуоксетин и буспирон) и самок ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  флуоксетин и буспирон соответственно). Половые различия обнаружены у контрольных крыс ( $p < 0,01$ ) и у пренатально стрессированных ( $p < 0,001$ ) с меньшим показателем у самок в обоих случаях.

Препубертатный стресс внес следующие изменения в депрессивноподобное поведение у крыс с пренатальными воздействиями по сравнению с показателем депрессивноподобного поведения у крыс без препубертатного стресса: увеличил время иммобильности у пренатально стрессированных самок ( $p < 0,001$ ), но не изменил у пренатально стрессированных самцов и самок с флуоксетином и буспироном. У крыс с препубертатным стрессом буспирон уменьшил время иммобильности у самцов и самок, флуоксетин — только у самцов ( $p < 0,01$  во всех случаях) (рис. 2А, В). Препубертатный стресс нивелировал половые различия, обнаруженные у пренатально стрессированных крыс (рис. 2А, В).

### *Кортикостерон*

Пренатальный стресс увеличил содержание кортикостерона в плазме крови в ответ на принудительное плавание у взрослых самок крыс по сравнению с содержанием гормона у контрольных крыс, пренатальное введение буспирона снизило реактивность ГГКС ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Стресс в препубертатный период развития увеличил содержание кортикостерона в ответ на принудительное плавание по сравнению с содержанием гормона у контрольных крыс, у пренатально стрессированных по сравнению с пренатально стрессированными без препубертатного стресса, а также у пренатально стрессированных крыс с флуоксетином ( $p < 0,05$  во всех случаях) и буспироном ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

Сравнение настоящих и ранее нами полученных результатов в условиях сочетания пренатального стресса и стресса воспалительной боли в более ранний период развития (Butkevich et al. 2020a; 2020b) позволяет сделать заключение, что болевой стресс как в неонатальный, так и в препубертатный периоды развития вызывает у пренатально стрессированных крыс снижение проноцицептивного влияния пренатального стресса. В результате уменьшенного болевого ответа флуоксетин и буспирон не проявляют антиноцицептивный эффект. Вероятно, механизмы, лежащие в основе сложного взаимодействия между пренатальным и болевым стрессом в исследованные нами критические периоды развития, участвуют в усилении взаимосвязи серотонинергической, ноцицептивной систем и ГГКС, в результате которого происходит коррекция нейрональной дисрегуляции, приводящей к модуляции активности антидепрессантов в зависимости от уровня организации болевого ответа в ЦНС. Литературные данные о влиянии пренатального стресса и боли на серотонинергическую и иммунную системы, а также данные о противовоспалительных свойствах флуоксетина и буспирона предполагают участие взаимодействия иммунной и нервной систем в опосредовании антиноцицептивных эффектов препаратов (Sharifi et al. 2015).

Обнаруженная в наших работах дифференцированная чувствительность болевого ответа спинального и супраспинального уровней к болевому стрессу, действующему однонаправленно в разные критические периоды индивидуального развития, усиливает информативность формалинового теста для оценки влияний стрессовых событий на ноцицептивную систему. Исходя из существующего представления о взаимосвязи боли и депрессии, можно предполагать, что ослабление проноцицептивного эффекта пренатального стресса, вызванного препубертатным стрессом, в болевом ответе супраспинального уровня будет соответствовать ослаблению депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания. Однако оказалось, наоборот, препубертатный стресс не смягчил влияние пренатального стресса, а у самок даже усилил его, обнаружив сходство с влиянием препубертатного стресса на болевой ответ спинального уровня. Вероятно, зависимые от пола, стресса и гормонов изменения нейромимунной и глиальной активации могли повлиять на кортиколимбические структуры и их функции.



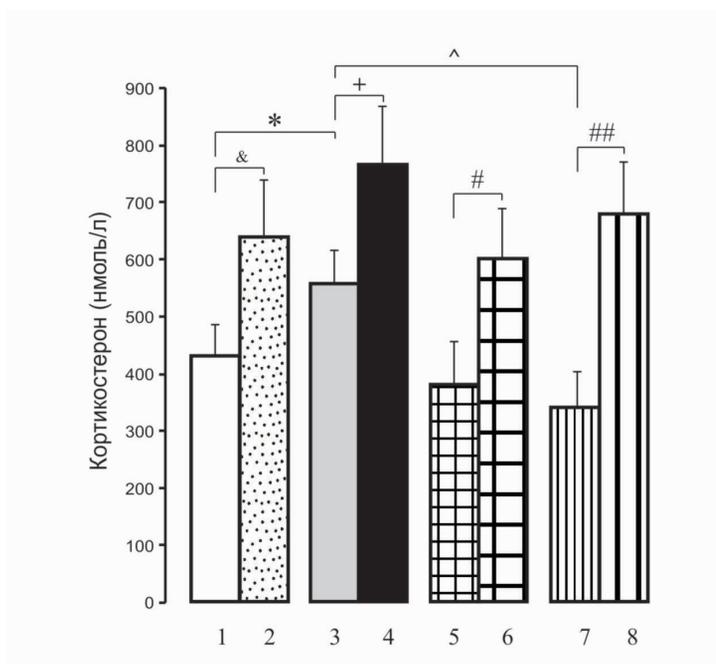


Рис. 3. Средние значения стрессорного ответа кортикостерона в плазме крови на принудительное плавание у самок крыс, подвергнутых пренатальным воздействиям (пренатальный стресс, введение флуоксетина и буспирона) и сочетанию этих воздействий и стрессу в препубертатный период развития.

1 — контроль, 2 — препубертатный стресс, 3 — пренатальный стресс, 4 — пренатальный стресс + препубертатный стресс, 5 — флуоксетин + пренатальный стресс, 6 — флуоксетин + пренатальный стресс + препубертатный стресс, 7 — буспирон + пренатальный стресс, 8 — буспирон + пренатальный стресс + препубертатный стресс. \* $p < 0,05$  между пренатальным стрессом и контролем; \* $p < 0,05$  между пренатальным стрессом и сочетанием двух стрессов; & $p < 0,05$  между препубертатным стрессом и контролем; # $p < 0,05$  между «флуоксетин + сочетание стрессов» и «флуоксетин + пренатальный стресс»; ## $p < 0,01$  между «буспирон + сочетание стрессов» и «буспирон + пренатальный стресс»

Fig. 3. Average values of stress response of corticosterone in blood plasma in response to forced swimming in female rats subjected to prenatal effects (prenatal stress, administration of fluoxetine and buspirone) and the combination of these effects and stress in the prepubertal period of development. 1 — control, 2 — prepubertal stress, 3 — prenatal stress, 4 — prenatal stress + prepubertal stress, 5 — fluoxetine + prenatal stress, 6 — fluoxetine + prenatal stress + prepubertal stress, 7 — buspirone + prenatal stress, 8 — buspirone + prenatal stress + prepubertal stress. \* $p < 0.05$  between prenatal stress and control; \* $p < 0.05$  between prenatal stress and a combination of two stresses; & $p < 0.05$  between prepubertal stress and control; # $p < 0.05$  between fluoxetine + stress combination and fluoxetine + prenatal stress; ## $p < 0.01$  between buspirone + stress combination and buspirone + prenatal stress

Таким образом, препубертатный стресс формирует фенотип с повышенной стрессоустойчивостью к воспалительной боли у пренатально стрессированных взрослых крыс обоего пола. Достоверность различий в содержании кортикостерона в плазме крови в ответ на принудительное плавание, обнаруженная у крыс с пренатальными воздействиями, нивелируется у особей, подвергнутых сочетанию пренатальных воздействий и стресса в препубертатном периоде. Наблюдаемое «выравнивание» стрессорной реактивности ГАКС у последних спекулятивно можно сравнить с «выравниванием» у них бо-

левых ответов, организованных на супраспинальном уровне, тогда как повышение содержания кортикостерона в плазме крови — с увеличением болевых ответов спинального уровня.

### Благодарности

Мы благодарим Е. Н. Лаврову и Н. А. Уланову, старших лаборантов лаборатории, наших бессменных многолетних ассистентов за помощь в проведении экспериментов, а также д. б. н. Е. И. Тюлькову (лаб. регуляции функций нейронов мозга, зав. д. б. н. Е. А. Рыбникова) за проведение анализа по кортикостерону.

## References

- Brummelte, S., Mc Glanaghy, E., Bonnin, A., Oberlander, T. F. (2017) Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, vol. 342, pp. 212–231. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037> (In English)
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A. (2020a) The effect of stress and antidepressants in the prenatal period on different types of adaptive behavior and cognitive abilities of prepubertal female rats. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 56, no. 2, pp. 127–137. <https://www.doi.org/10.31857/S0044452920020035>
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A. (2020b) The influence of perinatal stress and antidepressants on different types of adaptive behavior and cognitive abilities of prepubertal female rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 56, no. 2, pp. 133–144. <https://www.doi.org/10.1134/S0022093020020052> (In English)
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A., Aloisi, A. M. (2016) Effects of neonatal pain, stress and their interrelation on pain sensitivity in later life in male rats. *The Chinese Journal of Physiology*, vol. 59, no. 4, pp. 225–231. <https://www.doi.org/10.4077/CJP.2016.BAE412> (In English)
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A., Barr, G. A. (2019) Differences between the prenatal effects of fluoxetine or buspirone alone or in combination on pain and affective behaviors in prenatally stressed male and female rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 13, article 125. <https://www.doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00125> (In English)
- Butkevich, I. P., Vershinina, E. A. (2003) Maternal stress differently alters nociceptive behaviors in the formalin test in adult female and male rats. *Brain Research*, vol. 961, no. 1, pp. 159–165. PMID: 12535789. (In English)
- Daskalakis, N. P., Bagot, R. C., Parker, K. J. et al. (2013) The three-hit concept of vulnerability and resilience: Towards understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 38, no. 9, pp. 1858–1873. <https://www.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.008> (In English)
- De Kloet, E. R., Joëls, M., Holsboer, F. (2005) Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 6, no. 6, pp. 463–475. <https://www.doi.org/10.1038/nrn1683> (In English)
- Knaepen, L., Pawluski, J. L., Patijn, J. et al. (2014) Perinatal maternal stress and serotonin signaling: Effects on pain sensitivity in offspring. *Developmental Psychobiology*, vol. 56, no. 5, pp. 885–896. <https://www.doi.org/10.1002/dev.21184> (In English)
- McCormick, C. M., Mathews, I. Z., Thomas, C., Watters, P. (2010) Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models. *Brain and Cognition*, vol. 72, no. 1, pp. 73–85. <https://www.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.003> (In English)
- Monk, C., Lugo-Candelas, C., Trimpff, C. (2019) Prenatal developmental origins of future psychopathology: Mechanisms and pathways. *Annual Review of Clinical Psychology*, vol. 15, pp. 317–344. <https://www.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095539> (In English)
- Mooney-Leber, S. M., Brummelte, S. (2020) Neonatal pain and reduced maternal care alter adult behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in a sex-specific manner. *Developmental Psychobiology*, vol. 62, no. 5, pp. 631–643. <https://www.doi.org/10.1002/dev.21941> (In English)
- Sharifi, H., Nayebe, A. M., Farajnia, S., Haddadi, R. (2015) Effect of chronic administration of buspirone and fluoxetine on inflammatory cytokines in 6-Hydroxydopamine-lesioned rats. *Drug Research*, vol. 65, no. 8, pp. 393–397. <https://www.doi.org/10.1055/s-0034-1374615> (In English)
- van Bodegom, M., Homberg, J. R., Henckens, M. J. A. G. (2017) Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 11, article 87. <https://www.doi.org/10.3389/fncel.2017.00087> (In English)
- Weinstock, M. (2017) Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, vol. 6, pp. 3–13. <https://www.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004> (In English)