

**КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ
НЕОНАТАЛЬНЫХ БОЛЕВОГО И СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЙ
У ВЗРОСЛЫХ КРЫС БУСПИРОНОМ**

И.П. Буткевич, В.А. Михайленко

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

**CORRECTION OF CONSEQUENCES
OF NEONATAL ALGESIC AND STRESS STIMULATIONS
OF ADULT RATS WITH BUSPIRONE**

I.P. Butkevich, V.A. Mikhaylenko

Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

Неонатальный и препубертатный периоды развития характеризуются повышенной чувствительностью к воздействиям внешней среды. Повторные болевые ощущения в неонатальный период являются фактором риска для дальнейшего развития и функционирования не только ноцицептивной системы, но и других систем организма, а также для формирования разных видов адаптивного поведения. В этих процессах одну из ведущих ролей выполняет серотонинергическая система и ее рецепторы типа 5-HT_{1A}.

Цель работы: исследование влияния агониста 5-HT_{1A} рецепторов буспирона в препубертатный период развития на адаптивное поведение (болевой ответ, психоэмоциональное поведение, уровень тревожности и депрессивности) у взрослых крыс, подвергнутых болевому и/или стрессорному воздействиям в разные сроки неонатального периода.

Материалы и методы исследования: самцы и самки крыс линии Вистар в первый и повторно второй дни жизни или в седьмой и повторно восьмой дни жизни были подвергнуты следующим воздействиям: комплексному – боли при воспалении (подкожная инъекция 2,5% 0,5 мкл раствора формалина в подошву задней конечности) - и затем стрессорному воздействию - отнятию от матери на 60 мин; только боли при воспалении без отнятия от матери; инъекции физиологического раствора с отнятием от матери; только инъекции физиологического раствора. Хроническое введение агониста 5-HT_{1A} рецепторов буспирона (buspirone hydrochloride, Sigma, 3,5 мг/кг внутривентриально) осуществляли с 25-го постнатального дня в течение двух недель (препубертатный период развития). При достижении крысами 90-дневного возраста у них исследовали функциональное состояние ноцицептивной системы в условиях вновь созданного очага воспаления в формалиновом те-

Neonatal and prepubertal periods of the development are characterized with hypersensitivity to the environmental effects. Repetitive sensations of pain in a neonatal period are the risk factor for the further development and functioning of not only nociceptive system, but also other systems of an organism, and the formation of different types of adaptive behavior. Serotonergic system and its receptors of 5-HT_{1A} type play one of the principal roles in these processes.

The purpose of the work was to study the influence of 5-HT_{1A} agonist of buspirone receptors in a pubertal period of development on the adaptive behavior (painful response, psychoemotional behavior, anxiety and depressiveness level) of adult rats, exposed to the pain and/or stress stimulation in different terms of neonatal period.

Materials and methods of the study: male and female Wistar rats on the first and again on the second day of their life or on the seventh and on the eighth day were exposed to the following stimulations: complex stimulation – pain with inflammation (intradermal injection with 2.5% of 0.5 µl formalin solution into the foot of a hindleg), and then stress stimulation by separation from their mother for 60 min, only pains with inflammation without separation from their mother, injection of physiological solution with separation from their mother, injections of physiological solution only. Chronic administration of 5-HT_{1A} agonist of buspirone receptors (buspirone hydrochloride, Sigma, 3.5 mg/kg abdominally) was carried out from the 25th postnatal day during two weeks (prepubertal period of development). After growing up to 90 days rats were examined for a functional state of nociceptive system in the conditions of newly developed inflammation in a formalin test, the anxiety level in the “elevated plus maze” test, the level of tendency to a depression-like behavior in a forced swimming test, and the ability to regional differentiation in the Morris maze.

сте, уровень тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, уровень склонности к депрессивноподобному поведению в тесте принудительного плавания и способность к выработке пространственной дифференцировки в лабиринте Морриса.

Результаты: в формалиновом тесте выявлено усиление болевого ответа у взрослых животных, подвергнутых в возрасте 1-2 дня воспалительной боли или стрессу отнятия от матери у самцов, только стрессу у самок, а также у самок, подвергнутых болевому воздействию в возрасте 7-8 дней. Хроническое введение буспирона нивелировало у взрослых самцов и самок гипералгезию в формалиновом тесте по сравнению с гипералгезией у контрольных животных. Данные, полученные в других поведенческих тестах, указывают также на зависимость долговременных влияний неонатальных воздействий от срока неонатального периода, в котором животные были подвергнуты воздействию, вида воздействия и пола особи, а также на нормализацию исследованных показателей хроническим введением буспирона.

Выводы: таким образом, боль при воспалении в возрасте как 1-2, так и 7-8 дней жизни вызывает у взрослых животных гипералгезию в условиях вновь созданного очага воспаления только у самцов, тогда как стресс отнятия от матери в возрасте 1-2 дней – у взрослых крыс обоего пола. Хроническое введение буспирона в препубертатном периоде нормализует болевую чувствительность у взрослых крыс, подвергнутых как болевому, так и стрессорному воздействию в неонатальном периоде. Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение буспирона в критический препубертатный период развития позволяет скорректировать нарушения, вызванные неонатальными болевыми и стрессорными воздействиями, в ноцицептивной системе, психоэмоциональном поведении и когнитивной сфере.

Results: formalin test has revealed the intensification of a pain response of adult animals exposed to the inflammation pain on 1-2 day and separation from mothers of male rats, only stress for female rats, and in female rats exposed to the pain stimulation on 7-8 day. Chronic injection of buspirone leveled hyperalgesia in adult male and female rats in the formalin test, comparing with hyperalgesia in control animals. Data obtained in other behavioral tests points on the dependence of long-term influences of neonatal effects on the term of a neonatal period, in which the animals were exposed to the influence, type of influence and a unit gender, and also on the normalization of the studied indices to the chronic injection of buspirone.

Conclusions: thus, the pain of inflammation on the 1-2 day and 7-8 day of life provokes hyperalgesia in animals in the conditions of newly developed inflammation only in male rats, while the stress of separation from their mother on the 1-2 day provokes hyperalgesia in adult rats of both sexes. Chronic administration of buspirone in prepubertal period normalizes a pain sensibility of adult rats, which were exposed to the pain as well as to stress stimulation in a neonatal period. The results obtained give evidence about the fact that the buspirone administration in critical prepubertal period of development allows correction of the disorders provoked by neonatal pain and stress stimulations in nociceptive system, psychoemotional behavior, and cognitive sphere.