

# ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У ПОТОМСТВА КРЫС В МОДЕЛИ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

УДК 616.891.6:534.75

<https://doi.org/10.7816/RCF18157-61>© **Н.Н. Ключева, Т.В. Авалиани, Н.К. Апраксина**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Ключева Н.Н., Авалиани Т.В., Апраксина Н.К. Липидный спектр у потомства крыс в модели преко́ндиционирования психотравмирующего воздействия. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 57–61. <https://doi.org/10.7816/RCF18157-61>

Поступила: 15.01.2020

Одобрена: 18.02.2020

Принята: 19.03.2020

Психогенный стресс приводит к посттравматическим стрессовым расстройствам, вызывая грубые нарушения поведения и изменение липидного спектра сыворотки крови и печени, как у самих особей, так и у их потомства. Предварительная звуковая нагрузка повышает устойчивость крыс при переживании последующего витального стресса, что отражается в поведении животных и в обменных процессах. Поскольку преко́ндиционирование стресс-музыкой изменяет психологическое состояние матерей, то это может сказываться на потомстве. Нами показано, что сеансы стресс-музыки у самок крыс влияют на липидные показатели их по-

томства. У крысят, по сравнению с нормой, увеличен уровень триглицеридов в тканях печени. Но изменение липидного спектра, как в сыворотке крови, так и в тканях печени, достоверно ниже, чем у потомства крыс после витального стресса. После сеансов стресс-музыки у потомства крыс выявлены гендерные различия: изменения липидного обмена в большей степени регистрируются у особей мужского пола.

◆ **Ключевые слова:** акустическое воздействие; холестерин; триглицериды; холестерин липопротеидов высокой плотности; липопротеины; потомство.

## LIPID SPECTRUM IN RAT OFFSPRING IN A MODEL OF PRECONDITIONING OF PSYCHOTRAUMATIC EFFECTS

© *N.N. Klyueva, T.V. Avaliani, N.K. Apraksina*

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Klyueva NN, Avaliani TV, Apraksina NK. Lipid spectrum in rat offspring in a model of preconditioning of psychotraumatic effects. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):57-61. <https://doi.org/10.7816/RCF18157-61>

Received: 15.01.2020

Revised: 18.02.2020

Accepted: 19.03.2020

Psychogenic stress leads to post-traumatic stress disorders, causing gross behavioral disorders and a change in the lipid spectrum of blood serum and liver, both in individuals and their offspring. Preliminary sound loading increases the stability of rats during the experience of subsequent vital stress, which is reflected in the behavior of animals and in metabolic processes. Since preconditioning with stress music changes the state of mothers, this can affect the offspring. We have shown that stress music sessions in female rats affect the lipid parameters of

their offspring. In rat pups, in comparison with the norm, the level of triglycerides in the liver tissues is increased. But the change in the lipid spectrum, both in the blood and in the liver tissues, is significantly lower than in the offspring of rats after vital stress. After sessions of stress music, rat offspring revealed gender differences: changes in lipid metabolism are more recorded in males.

◆ **Keywords:** acoustic effects; cholesterol; triglycerides; high-density lipoprotein cholesterol; lipoproteins; offspring.

### ВВЕДЕНИЕ

Нормальное развитие и поведение потомства определяется не только генетическими факторами, но и состоянием матери до и во время беременности, которое, в свою очередь, находится под влиянием таких факторов, как заболевания, применение лекарственных препаратов, стрессовые воз-

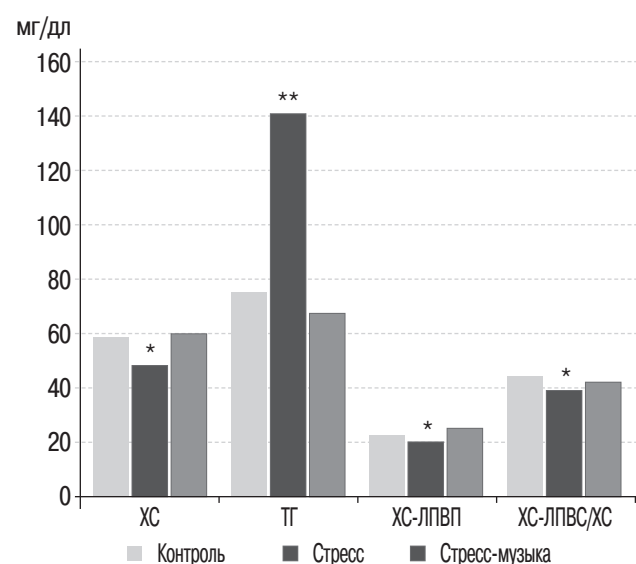
действия. Так, стресс, связанный с угрозой жизни, изменяет материнское поведение и, как следствие, оказывает негативное воздействие на потомство. У крысят, рожденных матерями после витального стресса, изменены поведение, показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и липидный обмен [1, 2, 5]. При отсутствии выработанных адаптационных механизмов организма психика является ведущим звеном

патогенеза в ответ на психотравмирующее воздействие [12]. Для снижения последствий, связанных с угрозой жизни, у крыс используют способ прекодиционирования (предварительные сеансы стресс-музыки). Данный способ повышает устойчивость при переживании реального стресса, что отражается в поведении, электрокортикографической (ЭКоГ) активности и частичной нормализации обменных процессов [3, 4]. Предъявление акустического образа чужой ЭЭГ, записанной во время переживания реального стресса, сопровождается у крыс ростом ЭЭГ-активности в лобных отведениях и изменением липидного спектра: увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови [3, 4]. Поскольку прекодиционирование стресс-музыкой изменяет состояние матерей, то это может сказываться на потомстве.

*Цель данного исследования* — определить, влияет ли прекодиционирование сеансами стресс-музыки матерей на биохимические показатели их потомства.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У самок крыс регистрировали сигналы мозга во время переживания витального стресса. Преобразовывали ЭКоГ в звуки музыкального диапазона с помощью компьютерного комплекса «Синхро-С» в акустический образ (согласование значений периодов колебаний ЭКоГ со множеством звуковых аудиофрагментов в цифровом формате, где каждому периоду колебания ЭКоГ в диапазоне от 1 до 30 Гц соответствовал звуковой фрагмент с определенной частотой основного тона [8]). Преобразовывали ЭКоГ от правой затылочной области. Интактным крысам



**Рис. 1.** Показатели липидного спектра крови у потомства крыс. ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности. \*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$  — уровень значимости по сравнению с контролем

давали прослушивать эту запись в течение 20 мин (курс 5–7 дней). Исследования проводили на первородящих самках породы Вистар. Через 2 нед после курса стресс-музыки самок ( $n = 10$ ) подсаживали к самцам в соотношении 3 : 1. На успешное спаривание указывало присутствие сперматозоидов во влагалищных мазках. Беременных самок содержали в индивидуальных клетках до рождения потомства. У самок после сеансов стресс-музыки родилось 38 особей мужского пола и 12 — женского.

Группа экспериментальных животных состояла из 16 особей мужского пола и 12 — женского. Контролем служило потомство интактных самок ( $n = 15$ ) и крысят, рожденные самками после витального стресса ( $n = 15$ ). У одномесячного потомства определяли спектр липидов в крови и печени. В сыворотке крови определяли содержание ХС, ХС-ЛПВП и ТГ. В образцах печени, после предварительной экстракции липидов, определяли ХС и ТГ. Исследования проводили ферментативным методом с использованием наборов фирмы Randox (Англия).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statgraphics, использовали непараметрический тест Манна–Уитни с уровнем надежности  $p \leq 0,05$ .

Все процедуры с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November, 1986, 86/609/ЕЕС). Работа выполнена с разрешения этического комитета ФГБНУ «ИЭМ» № 2/16 от 12.05.2016.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У потомства крыс после сеансов стресс-музыки биохимические показатели липидов сыворотки крови соответствовали контролю, кроме уровня ТГ, который был ниже, чем у крысят, рожденных самками после витального стресса (рис. 1).

Холестерин печени у крысят экспериментальной группы был снижен по сравнению с контролем, в отличие от потомства крыс после витального стресса. У потомства крыс после стресс-музыки триглицериды печени увеличены, но в меньшей степени, чем у потомства стрессированных самок (рис. 2).

У самок после сеансов стресс-музыки родилось в 3 раза больше особей мужского пола, чем женского. Мы сравнили показатели липидного обмена их потомства в зависимости от пола (рис. 3, а, б).

В группе самцов (рис. 3, б) снижены ТГ в сыворотке крови и повышены в тканях печени, а также повышен уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови по сравнению с контролем. У особей женского пола достоверное увеличение ТГ выявлено только в тканях печени.

Сеансы стресс-музыки матерей оказали более выраженное воздействие на обмен липидов у особей мужского пола, по сравнению с их показателями особей женского пола.

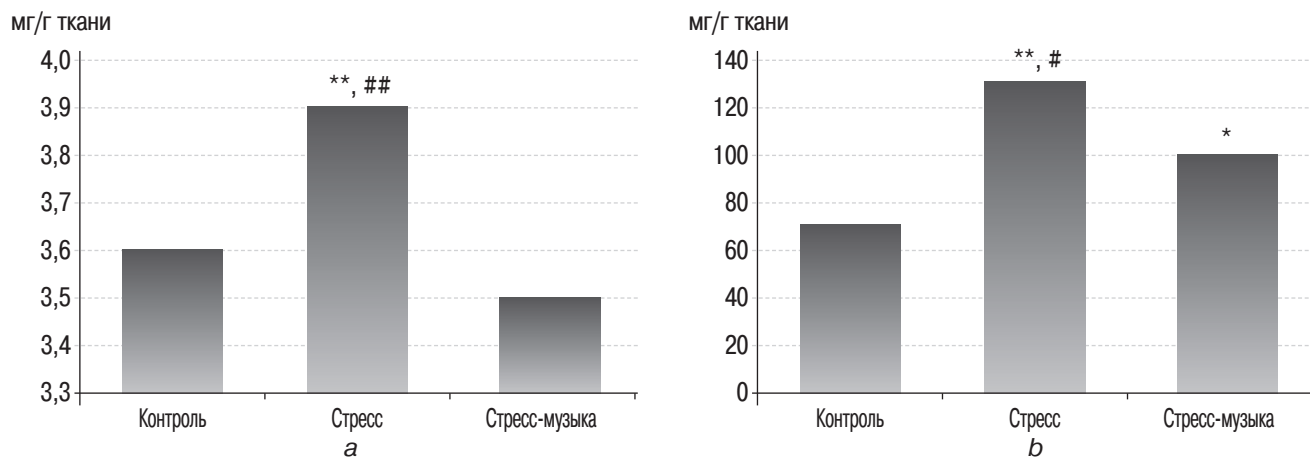


Рис. 2. Показатели липидного спектра печени у потомства крыс: *a* — холестерин, *b* — триглицериды. \*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$  — уровень значимости по сравнению с контролем. #  $p < 0,05$ . ##  $p < 0,01$  между группами стресс и стресс-музыка

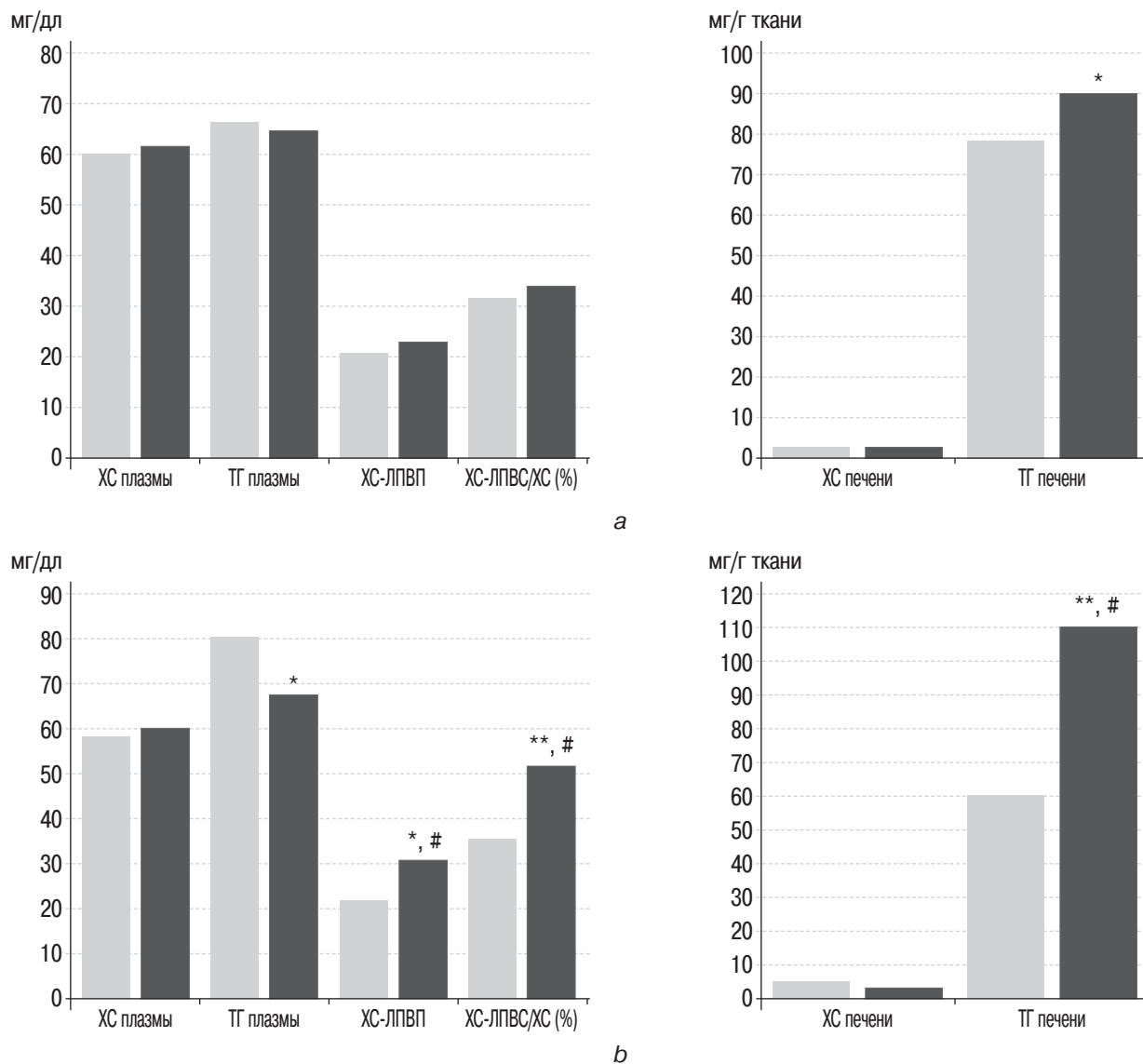


Рис. 3. Изменение липидных показателей одномесячных крысят в зависимости от пола: *a* — ♀ (самки), *b* — ♂ (самцы), светлые столбики — контроль, темные — потомство от крыс после сеансов стресс-музыки. \*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$  — уровень значимости по сравнению с контролем. #  $p < 0,05$  уровень значимости между группой крысят *a* и *b*, рожденных самками после сеансов стресс-музыки. ХС — холестерин, ТГ — триглицериды

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стрессогенная ситуация — неспецифическое воздействие и вызывает такую метаболическую перестройку, которая затрагивает все аспекты обмена веществ. В механизмах психотравмирующего воздействия важная роль принадлежит вегетативной гиперактивности симпатико-адреналовой системы и нейроэндокринным дисфункциям [7]. Стресс усиливает липолиз: высвобождаются жирные кислоты и повышается уровень триглицеридов [11]. Известно, что уровень липидов различен у животных с разным уровнем двигательной активности и характером поведения [8]. В стрессовой ситуации у крыс наблюдаются длительные изменения липидного обмена [11].

У самок крыс после психической травмы, связанной с угрозой жизни, формируются длительно сохраняющиеся нарушения поведения, такие как снижение двигательной активности, исследовательской деятельности, возрастание тревожности и агрессивности и нарушение материнского поведения [10]. Отмеченные отклонения рассматриваются как симптомы посттравматического стрессового расстройства [5]. На различных сроках после психогенного воздействия выявлены изменения показателей липидов в сыворотке крови и печени, как у самих матерей, так и у их потомства [5, 11]. Прекондиционирование тяжелой психической травмы методом звукового воздействия повышает устойчивость при переживании реального стресса, что отражается в поведении и нормализации обменных процессов [3]. Но сам метод подготовки к реальному стрессу самок крыс, является стресс-генным фактором для потомства. В данной работе мы выявили, что у потомства в тканях печени увеличен уровень ТГ по сравнению с интактным контролем.

У самок после сеансов стресс-музыки родилось в три раза больше самцов, чем самок. Возможно, сеансы стресс-музыки вызвали изменение уровня тестостерона, что и привело к отклонениям в соотношении полов [12]. Наши исследования показали, что изменения липидного спектра также зависели от пола крысенка и были более выражены у особой мужского пола.

## ВЫВОДЫ

Сеансы стресс-музыки у самок крыс, которые способствуют выработке стресс-устойчивости при переживании реального стресса, изменяют липидные показатели у их потомства. У крысят, по сравнению с нормой, увеличен уровень триглицеридов в тканях печени. Изменения липидного обмена в большей степени регистрируются у особой мужского пола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авалиани Т.В., Апраксина Н.К., Лазаренко Н.С., Цикунов С.Г. Особенности поведения потомства крыс амбидекстров с психогенной травмой после витального стресса // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2013. – Т. 49. – № 6. – С. 410–416. [Avaliani TV, Apraksina NK, Lazarenko NS, Tsikunov SG. Peculiarities of behavior of offspring of rats-ambidexters surviving vital stress. *Zh Evol Biokhim Fiziol.* 2013;49(6):410-416. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0022093013060042>.
2. Авалиани Т.В., Апраксина Н.К., Константинов К.В., Цикунов С.Г. Пространственно-временная организация биоэлектрической активности мозга у потомства от крыс, переживших витальный стресс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 12. – С. 1433–1443 [Avaliani TV, Apraksina NK, Konstantinov KV, Tsikunov SG. Existential organization of brain bioelectrical activity of the offspring of rats after vital stress. *Ross Fiziol Zh Im I.M. Sechenova.* 2016;102(12):1433-1443 (In Russ.)]
3. Авалиани Т.В., Быкова А.В., Ключева Н.Н., и др. Биоакустическое прекодиционирование тяжелой психогенной травмы // Медицинский академический журнал. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 43–47. [Avaliani TV, Bykova AV, Klyueva NN, et al. Bioacoustic preconditioning of severe psychogenic trauma. *Med Akad Z.* 2018;18(2):43-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/MAJ18243-47>.
4. Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г. Прекондиционирование тяжелой психической травмы методом звукового воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № S1. – С. 9–10. [Avaliani TV, Klyueva NN, Apraksina NK, Tsikunov SG. Prekonditsionirovanie tyazheloy psikhicheskoy travmy metodom zvukovogo vozdeystviya. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2018;16(S1):9-10. (In Russ.)]
5. Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Федотова О.Р., и др. Влияние материнского фактора на двигательное поведение и обмен липидов у крыс, подвергнутых витальному стрессу // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99. – № 1. – С. 44–52. [Avaliani TV, Klyueva NN, Fedotova OR, Apraksina NK, Tsikunov SG. Influence of the maternal factor on motor behavior and lipid metabolism in rats subjected to vital stress. *Ross Fiziol Zh Im I.M. Sechenova.* 2013;99(1):44-52. (In Russ.)]
6. Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Апраксина Н.К., и др. Немедикаментозная коррекция липидного обмена и материнского поведения у крыс правой и амбидекстров после витального стресса / Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация»; Москва, 18–19 декабря 2014 г. – М.: Новый мир, 2014. – С. 14–18. [Avaliani TV, Klyueva NN, Apraksina NK, et al. Nemedikamentoznaya korrektsiya lipidnogo obmena i materinskogo povedeniya u krysv pravshy i ambidektirov posle vital'nogo stressa.

- Proceedings of the All-Russian scientific conference with international participation "Fundamental'nye problemy neyronauk: funktsional'naya asimmetriya, neyroplastichnost', neurodegeneratsiya"; Moscow, 18–19 Dec 2014. Moscow; 2014. P. 14-18. (In Russ.)]
7. Вейн А.М., Воробьева О.В., Дюкова Г.М. Стресс, депрессия и психосоматические заболевания. – М., 2004. [Veyn AM, Vorob'eva OV, Dyukova GM. Stress, depressiya i psikhosomaticheskie zabolevaniya. Moscow; 2004. (In Russ.)]
  8. Ключева Н.Н., Шабанов П.Д. Экспериментальная гиперлипидемия у крыс с трудно вырабатываемым условным питьевым рефлексом // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. – № 4. – С. 29–31. [Klyueva NN, Shabanov PD. Experimental hyperlipidemia in rats with hard developed conditioned drink reflex. *Biomeditsinskaja radioelektronika*. 2014;(4):29-31. (In Russ.)]
  9. Патент РФ на изобретение № 2410025/17.02.2009. Константинов К.В. Способ нормализации психофизиологического состояния. [Patent RUS № 2410025/17.02.2009. Konstantinov KV. Sposob normalizatsii psikhofiziologicheskogo sostoyaniya. (In Russ.)]
  10. Пагава К.И., Гогберишвили К. Различие в изменении стрессорных механизмов при непрерывной и прерывистой материнской депривации у детенышей крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138. – № 8. – С. 230–232. [Pagava KI, Gogberishvili K. Razlichie v izmenenii stressornykh mekhanizmov pri nepreryvnoy i preryvistyoy materinskoy deprivatsii u detenyshey krys. *Biull Eksp Biol Med*. 2004;138(8):230-232. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1023/B:VEBM.0000048389.91984.52>.
  11. Цикунов С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г., и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванные тяжелой психогенной травмой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141. – № 5. – С. 575–578. [Tsikunov SG, Klyueva NN, Kusov AG, et al. Changes in the lipid composition of blood plasma and liver in rats induced by severe psychic trauma. *Biull Eksp Biol Med*. 2006;141(5):575-578. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0240-y>.
  12. Grant VJ. Could maternal testosterone levels govern mammalian sex ratio deviations? *J Theor Biol*. 2007;246(4):708-719. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.02.005>.

♦ Информация об авторах

Наталья Николаевна Ключева — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела биохимии. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: nnklyueva@gmail.com.

Татьяна Варламовна Авалиани — канд. биол. наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: tanaavaleeani@mail.ru.

Наталья Константиновна Апраксина — канд. биол. наук, научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: Natalapraksina@mail.ru.

♦ Information about the authors

Natalia N. Klyueva — PhD (Biochemistry), Researcher, Dept. of Biochemistry. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nnklyueva@gmail.com.

Tatyana V. Avaliani — PhD (Physiology), Senior Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tanaavaleeani@mail.ru.

Natalia K. Apraksina — PhD (Physiology), Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Natalapraksina@mail.ru.