

УДК 577.112.6;591.35

Коррекция семаксом долговременных негативных эффектов неонатальной изоляции у белых крыс

М. А. Володина², Е. А. Себенцова¹, Н. Ю. Глазова¹, Д. М. Манченко², Л. С. Иноземцева¹,
О. В. Долотов¹, Л.А. Андреева¹, Н. Г. Левицкая^{1*}, А. А. Каменский², Н. Ф. Мясоедов¹

¹Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Акад. И.В. Курчатова, 2

²Биологический факультет Московского государственного университета

им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

*E-mail: nglevitskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 26.01.2012 г.

РЕФЕРАТ Неблагоприятные воздействия в период раннего неонатального развития вызывают негативные изменения физиологических и нейробиологических функций и приводят к долговременным нарушениям поведения животных. Изучены отставленные эффекты хронического неонатального стресса у белых крыс и оценена возможность их коррекции последующим введением аналога фрагмента АКТГ(4–10) препарата семакс. В качестве стрессогенного воздействия использовали неонатальную изоляцию. Крысят ежедневно отлучали от матери и остального выводка на 5 ч в день в период с 1 по 14 день жизни. Контрольные животные в первые 2 нед. жизни из гнезда не извлекались. С 15 по 28 день жизни половине крыс, перенесших неонатальную изоляцию, ежедневно интраназально вводили семакс в дозе 50 мкг/кг. Остальные животные получали интраназальные инъекции растворителя в те же сроки. Показано, что неонатальная изоляция приводит к замедлению физического развития животных, нарушению метаболических процессов и ослаблению гормонального ответа на острый стресс. Указанные изменения наблюдаются в течение 1–2 мес. жизни. Введение семакса крысам, подвергавшимся неонатальной изоляции, ослабляло влияние изоляции на массу тела животных, уменьшало метаболические нарушения и приводило к увеличению вызванного стрессом выброса кортикостерона до контрольных значений. Следовательно, хроническое интраназальное введение семакса после завершения неонатальной изоляции ослабляет негативные эффекты неонатального стресса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА хронический стресс, неонатальная изоляция, семакс, масса тела, кортикостерон, крысы.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АКТГ – адреноркортикотропный гормон; МД – материнская депривация; НИ – неонатальная изоляция.

ВВЕДЕНИЕ

Важная роль неонатального периода жизни в развитии нейрофизиологических механизмов и дальнейшем становлении ментальных функций не вызывает сомнений. Аверсивные воздействия в ранний постнатальный период жизни человека (такие, как потеря родителей, жестокое обращение, отсутствие родительской заботы) приводят к увеличению риска развития психопатологий во взрослом возрасте [1]. Дети, перенесшие в неонатальный период серьезные заболевания, подвергаются многочисленным болевым и стрессогенным воздействиям, которые вызывают не только острые изменения, но и приводят к постоянным структурным и функциональным изменениям в ЦНС [2]. Хотя рядом авторов показана корреляция между неонатальными воздействиями и нарушениями поведения взрослого человека, во-

прос этот остается недостаточно исследованным. Эксперименты на животных с использованием различных аверсивных воздействий позволяют определить зависимость отставленных изменений поведения от срока и природы воздействия и способствуют поиску методов коррекции последствий неонатального стресса. Многочисленные клинические исследования показали, что нарушение социоэмоциональной связи матери и ребенка в первый год жизни является серьезным стрессогенным фактором и в дальнейшем повышает риск развития многих психических заболеваний [1, 3]. Долговременное отлучение детенышей от матери в ранний постнатальный период (неонатальная материнская депривация) также оказывает значительное влияние на поведение и физическое развитие животных разных видов.

Изучению долговременных эффектов неонатальной материнской депривации (МД) посвящено большое число исследований. Показано, что направленность отставленных эффектов хронической МД зависит от длительности ежедневной депривации детенышей. Кратковременная хроническая депривация (15 мин в день в течение первых 1–2 нед. жизни) благоприятно влияла на дальнейшее развитие животных. У крыс, перенесших такое воздействие, отмечалось снижение тревожности и повышение исследовательской активности, а также улучшение способности к обучению [4–6]. Длительное удаление крысят от матери (на 3–6 ч в день в течение первых недель жизни) также вызывает долговременные отставленные изменения поведения животных и рассматривается как модель неонатального стресса. В экспериментах используют две модели материнской депривации. В первом случае крысята одного выводка во время МД находятся вместе. Во втором случае крысята подвергаются неонатальной изоляции (НИ) – детенышей помещают в индивидуальные контейнеры, и они отделены как от матери, так и от остальных крысят. В большинстве экспериментов у животных, подвергавшихся МД, отмечалось повышение уровня тревожности и снижение исследовательской активности [7–9]. Тем не менее в некоторых случаях МД приводила к повышению исследовательской активности животных [10]. Влияние длительной МД на способность животных к обучению также неоднозначно. Разными авторами зарегистрировано как нарушение [11, 12], так и улучшение способности к пространственному обучению у животных, подвергнутых МД в раннем неонатальном периоде [13]. В некоторых работах не наблюдали влияния МД на способность крыс к пространственному обучению [14]. Показано влияние МД и НИ на функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Однако, как и в случае изменений поведения животных, результаты были достаточно противоречивыми. Так, одни авторы сообщали об увеличении вызванного стрессом выброса кортикостерона у крыс, перенесших материнскую депривацию [15, 16], другие отмечали уменьшение этого показателя у животных, подвергавшихся НИ [17–19] или МД [20]. В ряде работ не выявлено изменения реакции на стрессогенные раздражители у животных, перенесших неонатальный стресс [7]. Противоречивость результатов может быть связана с различиями в протоколах экспериментов и возрастом тестируемых животных [18]. Необходима разработка адекватной модели неонатального стресса у животных и дальнейшее изучение отставленных эффектов хронической длительной материнской депривации.

Гептапептид семакс (МЕНFPGP) является аналогом фрагмента АКТГ(4–10), обладающим пролонгированным ноотропным действием [21]. Этот пептид также обладает нейропротекторными и нейротрофическими эффектами [22, 23], оказывает антигипоксическое и антигеморрагическое действие [21, 24]. В настоящее время семакс используется в медицине в качестве ноотропного и нейропротекторного средства [25]. Опыты на животных показали, что хроническое неонатальное введение семакса приводит в дальнейшем к увеличению исследовательского поведения и снижению тревожности крыс. Кроме того, у животных, получавших в неонатальный период семакс, наблюдалось улучшение способности к обучению. Отмеченные изменения носили отставленный долговременный характер [26]. Эффекты неонатального введения семакса были противоположны эффектам неонатального стресса, что позволило нам предположить возможность компенсации негативных последствий неонатального стресса при помощи семакса. Проведенные нами исследования показали, что ежедневная неонатальная изоляция крысят на 5 ч в день в течение 1–2 нед. постнатального развития вызывает долговременные изменения поведения животных. У крыс, подвергавшихся НИ, отмечается увеличение тревожности и снижение исследовательской активности в возрасте 1–2 мес. Хроническое интраназальное введение семакса с 15 по 28 день жизни крыс в значительной степени нормализует эмоциональное состояние животных, перенесших НИ [27].

Цель представленной работы состояла в изучении влияния неонатальной изоляции на показатели физического развития крыс и гормональный ответ на острое стрессогенное воздействие, а также в оценке возможности коррекции эффектов НИ последующим введением семакса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эксперименты проводили на детенышах нелинейных белых крыс обоего пола. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и соблюдением 12-часового светового режима дня. Гептапептид семакс (МЕНFPGP) синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН.

День рождения крысят принимали за нулевой день жизни. Каждый выводок делили на три группы: группа «контроль», группа «НИ» (животных подвергали неонатальной изоляции), группа «НИ-семакс» (животных подвергали НИ и в дальнейшем вводили семакс). Крысят группы «контроль» в течение первых 2 нед. жизни не вынимали из гнезда. Животных из групп «НИ» и «НИ-семакс» ежедневно с 1 по 14 день жизни на 5 ч помещали в индивидуальные бок-

сы. Во время изоляции детеныши находились в тишине, при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и умеренном освещении. С 15 по 28 день жизни крысам группы «НИ-семакс» ежедневно интраназально вводили водный раствор семакса в дозе 0.05 мг/кг. Крысята групп «контроль» и «НИ» получали эквивалентный объем растворителя в те же сроки. В ходе эксперимента у всех животных регистрировали время открытия глаз и массу тела (с 15 по 28 день жизни – ежедневно, затем 1 раз в неделю). На 15, 30 и 48 дни жизни измеряли содержание глюкозы в крови животных. Для определения уровня глюкозы брали пробу крови из кончика хвоста и измеряли содержание глюкозы при помощи глюкометра (Accu-Chek Performa Nano).

На 42 день жизни оценивали уровень пищевой мотивации животных. Перед экспериментом животных подвергали 20-часовой пищевой депривации. Измеряли содержание глюкозы в крови у голодных животных. Через 30 мин после измерения глюкозы крысу помещали в пустую клетку. После 5 мин адаптации к новым условиям в клетку вносили навеску с кормом. Затем в течение 10 мин регистрировали следующие показатели: латентный период начала приема пищи, продолжительность потребления корма и количество съеденного корма. Затем крысу помещали в клетку со свободным доступом к пище. Через 30 мин повторно измеряли уровень глюкозы.

На 65 день жизни оценивали изменение уровня кортикостерона в крови крысы в ответ на стрессогенное воздействие. В начале эксперимента крысу помещали в фиксатор и брали пробу крови (200 мкл) через надрез на кончике хвоста. Затем животное подвергали неизбежному плаванию в течение 10 мин при температуре 24°C . Через 10 мин после окончания стрессогенного воздействия крысу повторно помещали в фиксатор и брали вторую пробу крови, после чего животное помещали в домашнюю клетку. Через 60 мин после окончания плавания крыс декапитуировали и получали пробу крови. Пробу выдерживали в течение 20 мин при 37°C , затем 60 мин при 4°C . Далее пробы центрифугировали (10 мин, 5000 об/мин) и отбирали сыворотку. В дальнейшем в образцах сыворотки определяли уровень кортикостерона с помощью набора для определения кортикостерона в биологических жидкостях (Corticosterone EIA Kit, Catalog № ADI-900-097, Enzo).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на животных обоего пола. Нами зарегистрировано значимое влияние фактора «пол» только на изменение массы тела крыс. Остальные параметры у самцов и самок достоверно не различались. Применение двухфакторного метода ANOVA (фактор 1 – группа, фактор 2 – пол) при ана-

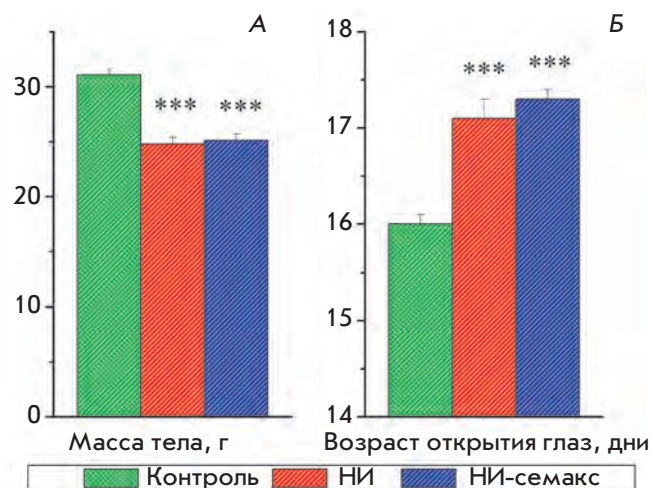


Рис. 1. Влияние неонатальной изоляции на массу тела крыс в возрасте 15 дней (А) и время открытия глаз (Б). Число животных в группах – 81/74/77. Значимые отличия от контроля отмечены *** ($p < 0.001$).

лизе изменения массы тела крыс в течение первых 2 мес жизни показало значимое влияние фактора «группа» ($F_{2,48} = 3.49, p < 0.04$) и фактора «пол» ($F_{1,48} = 34.91, p < 0.000001$). Однако значимого взаимодействия этих факторов отмечено не было ($F_{2,48} = 0.33, p = 0.72$). Сопоставление результатов, полученных в подгруппах самцов и самок, не выявило статистически значимых различий влияния НИ и семакса на животных разного пола, что позволяет нам представить результаты, полученные на всей группе крыс.

Оценка параметров физического развития животных, подвергавшихся ежедневной изоляции с 1 по 14 день жизни, показала, что использованное воздействие приводит к снижению массы тела крысят в возрасте 15 дней ($F_{2,229} = 39.60, p < 0.0001$; рис. 1А) и более позднему открытию глаз ($F_{2,136} = 25.83, p < 0.0001$; рис. 1Б). Кроме того, через 1 сут после последней НИ у крыс, перенесших неонатальный стресс, зарегистрировано значимое снижение уровня глюкозы в крови по сравнению с контролем ($F_{2,107} = 9.53, p < 0.0001$; рис. 2). Крысят, перенесших НИ, делили на группы «НИ» и «НИ-семакс» на 15 день жизни случайным образом. Животные этих двух групп не отличались между собой по массе тела и уровню глюкозы на 15 день жизни, а также по возрасту открытия глаз (рис. 1, 2).

С 15 по 28 день жизни половине крысят, перенесших НИ, ежедневно интраназально вводили раствор семакса (группа «НИ-семакс»). Остальным животным (группа «НИ»), так же как и контрольным, вводили дистиллированную воду. В течение этого периода у крыс групп «НИ» и «НИ-семакс» сохранялось отставание по массе тела от контроля ($F_{2,84} = 27.75$,

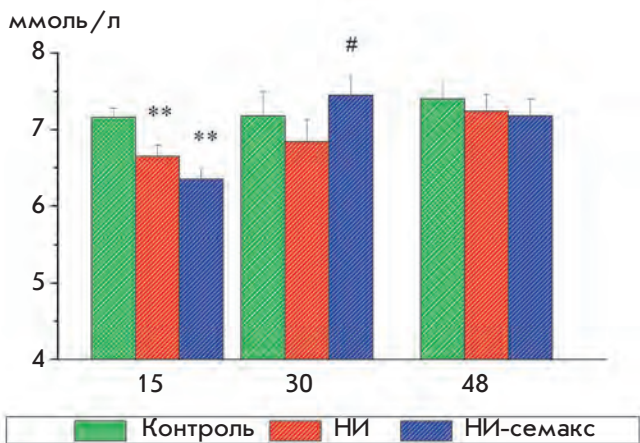


Рис. 2. Содержание глюкозы в крови крыс. По оси X – возраст животных (дни), по оси Y – уровень глюкозы (ммоль/л). Число животных в группах: для возраста 15 дней – 38/35/38; для возраста 30 и 48 дней – 12/11/11. Значимые отличия от контроля отмечены ** ($p < 0.01$), от группы «НИ» – # ($p < 0.05$).

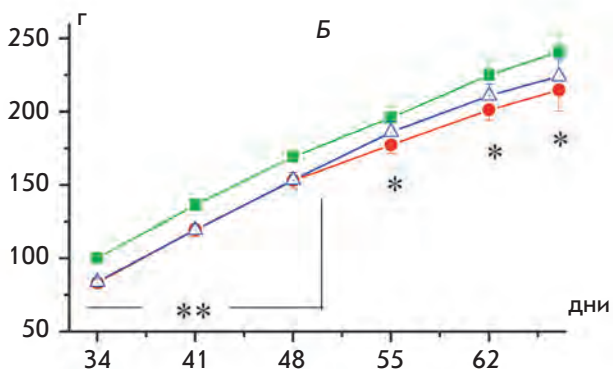
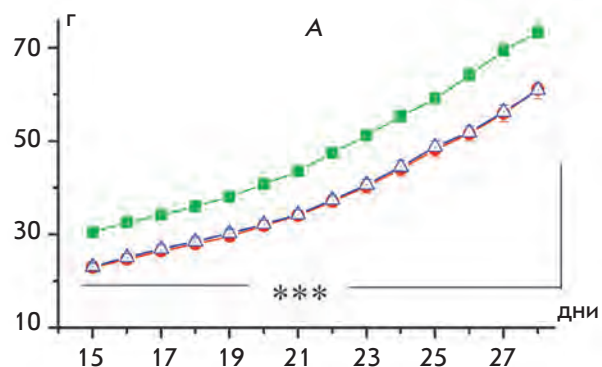


Рис. 3. Изменение массы тела крыс в течение первого (А) и второго (Б) месяцев жизни. По оси X – возраст крыс (дни), по оси Y – масса тела (г). Число животных в группах – 32/29/28. Значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) и *** ($p < 0.001$).

$p < 0.0001$; рис. 3А). Значимых отличий между группами «НИ» и «НИ-семакс» не зарегистрировано ($F_{1,53} = 0.03, p > 0.85$). У животных группы «НИ» отставание массы тела от контроля сохранялось до 65 дня жизни ($F_{1,25} = 4.63, p < 0.04$). Масса тела крыс группы «НИ-семакс» до 48 дня жизни была достоверно ниже, чем в контроле, в дальнейшем значимых отличий не зарегистрировано ($F_{1,26} = 2.87, p > 0.10$; рис. 3Б).

Оценка уровня глюкозы в крови крыс в возрасте 30 дней не выявила значимых различий между группами по этому показателю ($F_{2,32} = 1.09, p > 0.25$), хотя содержание глюкозы в крови крыс группы «НИ» было несколько ниже контрольных значений. Дальнейший анализ показал, что величина этого показателя в группе «НИ-семакс» была достоверно выше, чем в группе «НИ» ($p < 0.02$ по критерию χ^2). В возрасте 48 дней значимых отличий между группами по содержанию глюкозы отмечено не было ($F_{2,31} = 0.74, p > 0.50$) (рис. 2).

На 42 день жизни оценивали уровень пищевой мотивации животных. У крыс группы «НИ» показатели, характеризующие уровень пищевой мотивации, не отличались от контрольных значений. В группе животных, получавших инъекции семакса, наблюдалось снижение латентного периода начала потребления пищи, увеличение продолжительности потребления пищи и количества съеденного за время эксперимента корма относительно контроля и группы «НИ» ($F_{2,31} > 3.3, p < 0.05$) (рис. 4). Отмеченные изменения свидетельствуют о повышенной пищевой

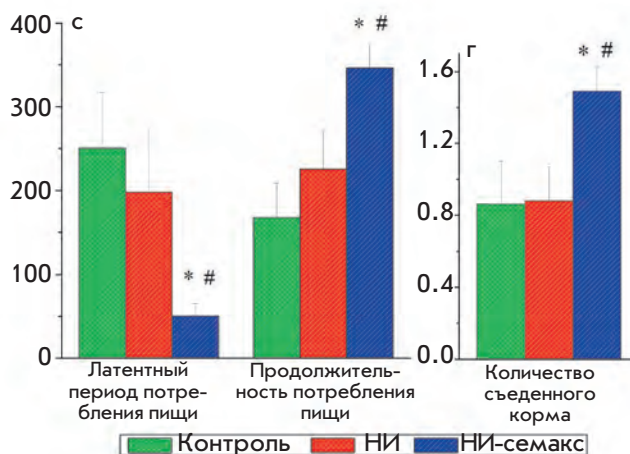


Рис. 4. Параметры, характеризующие уровень пищевой мотивации крыс в возрасте 42 дней. Перед экспериментом крыс подвергали 20-часовой пищевой депривации. Число животных в группах – 12/11/11. Значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), от группы «НИ» – # ($p < 0.05$).

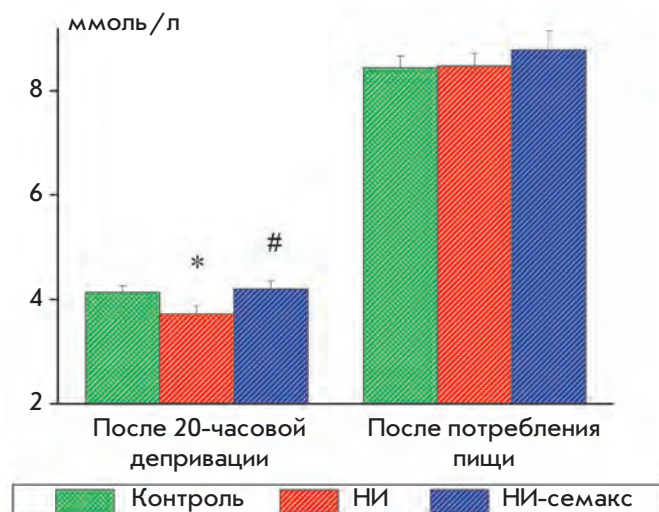


Рис. 5. Содержание глюкозы в крови крыс, перенесших 20-часовую пищевую депривацию, до и после потребления пищи. По оси Y – уровень глюкозы в крови крыс (ммоль/л). Число животных в группах – 12/11/11. Значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), от группы «НИ» – # ($p < 0.05$).

мотивации у животных группы «НИ-семакс». Следовательно, перенесенная неонатальная изоляция не влияла на уровень пищевой мотивации крыс, а введение семакса крысам, ранее перенесшим НИ, приводило к увеличению пищевой мотивации.

Измерение уровня глюкозы в крови крыс показало, что после пищевой депривации в течение 24 ч величина этого показателя у крыс группы «НИ» была статистически значимо ниже, чем в контроле и в группе «НИ-семакс» ($F_{2,31} = 3.32, p < 0.05$). Уровень глюкозы после пищевой депривации у животных группы «НИ-семакс» был таким же, как в контроле. При повторном измерении (после приема пищи) значимых различий между группами по этому показателю не зарегистрировано ($F_{2,31} = 0.46, p > 0.60$) (рис. 5). Таким образом, неонатальная изоляция приводила к снижению уровня глюкозы в крови в условиях пищевой депривации. Введение семакса снимало эффект изоляции на данный показатель.

На 65 день жизни оценивали изменение уровня кортикостерона в крови крысы в ответ на стрессогенное воздействие. Базальный уровень кортикостерона у крыс, перенесших НИ, был ниже контрольных значений, однако это отличие не достигало уровня статистической значимости ($p > 0.05$). Через 10 мин после стрессогенного воздействия уровень кортикостерона в крови крыс группы «НИ» был значимо ниже, чем в контрольной группе и группе

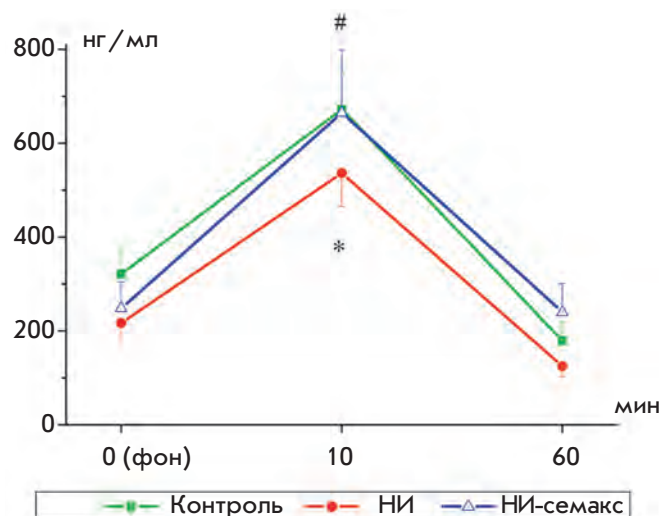


Рис. 6. Изменение уровня кортикостерона в крови крыс в ответ на острое стрессогенное воздействие. По оси X – время от начала стрессогенного воздействия (мин), по оси Y – содержание кортикостерона в сыворотке крови (нг/мл). Число животных в группах – 13/12/11. Значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), от группы «НИ» – # ($p < 0.05$).

«НИ-семакс» ($p < 0.05$ по критерию χ^2). Через 1 ч после стресса достоверных отличий между группами по этому показателю отмечено не было (рис. 6). Таким образом, неонатальная изоляция приводила к снижению вызванного стрессом выброса кортикостерона, а введение семакса снимало эффект изоляции, возвращая показатель к контрольному уровню.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенных нами экспериментах крысят с 1 по 14 день жизни изолировали от матери и оставшего выводка на 5 ч в день. Известно, что у грызунов в период раннего неонатального развития (первые 2 нед. жизни) ослаблена реакция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на стрессогенные воздействия умеренной интенсивности – стресс-гипореактивный период. Такое подавление стрессорного ответа важно для нормального развития нервной системы, оно обеспечивается специфическим материнским поведением. Показано, что отделение детенышей от матери ослабляет блокаду гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, характерную для неонатального периода жизни [28, 29]. Использованное нами воздействие включало ежедневную 5-часовую пищевую депривацию, холодовой стресс и отсутствие контакта с матерью, т.е. представляло собой сочетание физического

и эмоционального стресса высокой интенсивности. Кроме того, как уже сказано выше, отлучение детенышей от матери приводит к ослаблению неонатальной стресс-гипореактивности. Таким образом, примененное нами воздействие было стрессогенным фактором высокой интенсивности, и использованную модель можно рассматривать как модель неонатального стресса.

Нами показано, что хроническая НИ в период с 1 по 14 день жизни крыс приводит к задержке открытия глаз, что свидетельствует о замедлении физического развития. Аналогичные данные получены ранее при изучении влияния МД [30, 31]. Другой показатель, характеризующий физическое развитие животных, – изменение массы тела. В использованной нами модели НИ приводила к замедлению соматического роста крысят, причем отличие от контрольных значений сохранялось в течение всего периода регистрации, т.е. по крайней мере до 2 мес. жизни. Опубликованные данные о влиянии МД на массу тела животных неоднозначны. В большинстве работ не зарегистрировано изменений данного показателя [32, 33], однако, в ряде случаев отмечено снижение веса детенышей, перенесших МД [19, 34, 35]. Такое различие эффектов, вероятно, объясняется разными условиями, в которых находились детеныши в период депривации. Так, в работе, посвященной изучению эффектов неонатальной изоляции [36], было показано, что НИ при температуре 30°C не влияет на массу тела животных, в то время как НИ при 22°C приводит к снижению массы тела и уменьшению скорости роста. В наших экспериментах в течение процедуры НИ детеныши находились при температуре 24–26°C. Вероятно, важную роль в развитии эффектов НИ на физическое развитие крысят играет снижение температуры тела в результате изоляции детенышей от матери и остального выводка. Кроме того, показано, что материнская депривация приводит к подавлению клеточного ответа на три основных трофических гормона – гормон роста, пролактин и инсулин. Такие изменения могут приводить к замедлению соматического роста [37].

Таким образом, ежедневная изоляция в течение первых 2 нед. жизни приводила к замедлению физического развития крысят, которое сохранялось до 65-го дня. Интраназальные инъекции семакса крысятам в возрасте 3–4 нед. ослабляли влияние НИ на массу тела животных, приближая показатели к контрольному уровню в возрасте 55–65 дней. В основе компенсирующего влияния пептида на массу тела крыс, вероятно, лежит усиление пищевой мотивации стрессированных животных, получавших семакс. В данном случае повышение пищевой мотивации можно рассматривать как адаптивную реакцию организма

в ответ на снижение массы тела, вызванное неонатальной изоляцией.

Нами зарегистрировано значимое снижение уровня глюкозы в крови крыс, перенесших неонатальную изоляцию, в возрасте 15 дней. Уровень глюкозы измеряли через 24 ч после последней процедуры изоляции, т.е. к моменту взятия пробы крысята в течение 1 сут находились в контакте с матерью. Следовательно, наблюдаемое снижение уровня глюкозы в крови нельзя объяснить пищевой депривацией. В возрасте 30 и 48 дней у подвергавшихся НИ животных со свободным доступом к пище уровень глюкозы значимо не отличается от контрольных значений. Однако в условиях пищевой депривации у крыс, перенесших НИ, отмечалось уменьшение содержания глюкозы относительно контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что неонатальная изоляция приводит к долговременным нарушениям метаболических процессов в организме крыс. Введение семакса животным, перенесшим НИ, приводило к повышению уровня глюкозы в крови как в условиях свободного доступа к пище, так и в условиях пищевой депривации, что свидетельствует о нормализующем влиянии пептида. Известно, что поддержание физиологического уровня глюкозы в крови необходимо для нормального развития мозга млекопитающих. Гипогликемия в период развития нервной системы может приводить к нарушению как когнитивных функций, так и эмоционального статуса. Такие нарушения не исчезают с нормализацией уровня глюкозы, а могут сохраняться во взрослом возрасте [38]. Ранее нами было показано, что НИ в течение 1–2 нед. жизни вызывает долговременные изменения поведения животных: у крыс, перенесших такое воздействие, отмечается увеличение тревожности и снижение исследовательской активности в возрасте 1–2 мес. Последующее введение семакса в значительной степени нормализует эмоциональное состояние животных, подвергавшихся НИ [27]. Ослабление метаболических нарушений, вызванных НИ, может быть одним из механизмов позитивного влияния семакса на эмоциональный статус животных, перенесших неонатальный стресс.

При изучении влияния неонатального стресса на уровень кортикостерона в крови было показано, что НИ не влияет на базальный уровень этого гормона, но приводит к снижению выброса кортикостерона в ответ на острое стрессогенное воздействие. В большинстве исследований, проведенных ранее, также не наблюдали влияния МД на базальный уровень кортикостерона [33, 39]. Опубликованные данные по влиянию МД на вызванный стрессом выброс кортикостерона противоречивы. Следует

отметить, что большинство работ посвящено изучению эффектов материнской депривации, а не неонатальной изоляции, чем могут быть обусловлены различия в результатах. Сопоставление эффектов МД и НИ, проведенное Rees и соавт. [18], показало, что в то время как МД не влияет на базальный и вызванный стрессом выброс кортикостерона, НИ приводит к снижению вызванного стрессом выброса кортикостерона. Сниженный гормональный ответ на стресс у животных, подвергавшихся неонатальной изоляции, может быть связан с повторными эпизодами стресса, которые перенесли эти крысы, что приводило к многократному выбросу кортикостерона. Повторяющаяся активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ранний неонатальный период может привести либо к истощению этой системы, либо к увеличению эффективности отрицательной обратной связи [17, 35]. Введение семакса крысам, подвергавшимся НИ, увеличивало уровень вызванного стрессом выброса кортикостерона до контрольных значений. Следовательно, последующее введение пептида нормализовало нарушенный неонатальной изоляцией гормональный ответ на стрессогенное воздействие.

Ранее мы показали, что ежедневная неонатальная изоляция детенышей белых крыс на 5 ч в день с 1 по 14 день жизни приводит к долговременным изменениям поведения животных [27]. В настоящей работе показано, что использованное неонатальное стрессогенное воздействие также приводит к замедлению физического развития животных, нарушению метаболических процессов и ослаблению гормонального ответа на острый стресс. Указанные изменения наблюдаются в течение 1–2 мес. жизни, т.е. носят отставленный долговременный характер. Хроническое интраназальное введение семакса после завершения процедуры неонатальной изоляции ослабляет негативные эффекты неонатального стресса. Полученные результаты могут послужить основой для расширения спектра клинического применения препарата семакс, в частности для лечения патологий у детей в ранний постнатальный период. ●

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (ГК № П1057), Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и РФФИ (грант № 11-04-01329).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Roman E., Gustafsson L., Berg M., Nylander I. // *Horm Behav.* 2006. V. 50. № 5. P. 736–747.
- Anand K.J., Scalzo F.M. // *Biol. Neonate.* 2000. V. 77. № 2. P. 69–82.
- Russek L.G., Schwartz G.E. // *J. Behav. Med.* 1997. V. 20. № 1. P. 1–13.
- Cannizzaro C., Plescia F., Martire M., Gagliano M., Cannizzaro G., Mantia G., Cannizzaro E. // *Behav. Brain Res.* 2006. V. 169. № 1. P. 128–136.
- Maccari S., Piazza P.V., Kabbaj M., Barbazanges A., Simon H., Le Moal M. // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. № 1. P. 110–116.
- Vallee M., Mayo W., Dellu F., Le Moal M., Simon H., Maccari S. // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. № 7. P. 2626–2636.
- Daniels W.M., Pietersen C.Y., Carstens M.E., Stein D.J. // *Metab. Brain Dis.* 2004. V. 19. P. 3–14.
- Lambas-Secas L., Mnie-Filali O., Certin V., Faure C., Lemoine L., Zimmer L., Haddjeri N. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2009. V. 33. № 2. P. 262–268.
- Spivey J., Barrett D., Padilla E., Gonzalez-Lima F. // *Behav. Processes.* 2008. V. 79. № 1. P. 59–65.
- Colorado R.A., Shumake J., Conejo N.M., Gonzalez-Pardo H., Gonzalez-Lima F. // *Behav. Processes.* 2006. V. 71. № 1. P. 51–58.
- Mello P.B., Benetti F., Cammarota M., Izquierdo I. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2009. V. 92. № 3. P. 364–369.
- Zhu X., Li T., Peng S. // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 209. № 2. P. 281–288.
- Pryce C.R., Feldon J. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003. V. 27. P. 57–71.
- Lévy F., Melo A.I., Galef B.G., Madden M., Fleming A.S. // *Dev. Psychobiol.* 2003. V. 43. № 3. P. 177–191.
- Liu D., Caldji C., Sharma S., Plotsky P.M., Meaney M.J. // *J. Neuroendocrinol.* 2000. V. 12. P. 5–12.
- Plotsky P.M., Thrivirkaman K.V., Nemeroff C.B. // *Neuropsychopharmacology.* 2005. V. 30. P. 2192–2204.
- Faure J., Uys J.D., Marais L., Stein D.J., Daniels W.M. // *Metab. Brain Dis.* 2006. V. 21. № 2–3. P. 181–188.
- Rees S.L., Steiner M., Fleming A.S. // *Behav. Brain Res.* 2006. V. 175. № 2. P. 383–391.
- Ruedi-Bettschen D., Zhang W., Russig H., Ferger B., Weston A., Pedersen E.M., Feldon J., Pryce C.R. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 24. № 10. P. 2879–2893.
- Marin M.T., Planeta C.S. // *Brain Res.* 2004. V. 1013. P. 83–90.
- Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Levitskaya N.G., Koshelev V.B., Kamensky A.A. // *Neurosci. Res. Commun.* 1995. V. 16. № 2. P. 105–112.
- Левицкая Н.Г., Себенцова Е.А., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2002. Т. 88. № 11. С. 1369–1377.
- Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S., Seredenina T.S., Levitskaya N.G., Rozyczka J., Dubynina E.V., Novosadova E.V., Andreeva L.A., Alfeeva L.Yu., et al. // *Brain Res.* 2006. V. 1117. № 1. P. 54–60.
- Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Незавибадько В.Н., Ашмарин И.П. // *Физиология человека.* 1992. Т. 18. № 5. С. 104–107.
- Ашмарин И.П., Незавибадько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В. // *Журн. ВНД им. И.П. Павлова.* 1997. Т. 47. № 3. С. 420–430.
- Себенцова Е.А., Денисенко А.В., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. // *Журн. ВНД им. И.П. Павлова.* 2005. Т. 55. № 2. С. 213–220.
- Володина М.А., Себенцова Е.А., Глазова Н.Ю., Левицкая

- Н.Г., Андреева Л.А., Манченко Д.М., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2011. Т. 152. № 11. С. 491–494.
28. Faturi C.B., Tiba P.A., Kawakami S.E., Catallani B., Kerstens M., Suchecki D. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. V. 34. № 6. P. 821–834.
29. Schmidt M.V., Levine S., Alam S.J. // *Neuroendocrinol.* 2006. V. 18. № 11. P. 865–874.
30. Kazl C., Foote L.T., Kim M.J., Koh S. // *Brain Res.* 2009. V. 1285. P. 174–181.
31. Mesquita A.R., Pego J.M., Summavielle T. // *Neuroscience.* 2007. V. 147. № 4. P. 1022–1033.
32. Pascual R., Zamora-Leyn S.P. // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2007. V. 67. № 4. P. 471–479.
33. Ploj K., Roman E., Nylander I. // *Neuropeptides.* 2003. V. 37. № 3. P. 149–156.
34. Foscolo D.R., Foscolo R.B., Marubayashi U., Reis A.M., Coimbra C.C. // *Metab. Brain Dis.* 2008. V. 23. № 4. P. 375–385.
35. Litvin Y., Tovote P., Pentkowski N.S., Zeyda T., King L.B., Vasconcellos A.J., Dunlap C., Spiess J., Blanchard D.C., Blanchard R.J. // *Horm. Behav.* 2010. V. 58. № 2. P. 241–249.
36. Marmendal M., Eriksson C.J., Fahlke C. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. V. 85. № 3. P. 535–544.
37. Kuhn C.M., Schanberg S.M. // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1998. V. 16. № 3–4. P. 261–270.
38. Moore H., Craft T.K., Grimaldi L.M. // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. № 5. P. 839–849.
39. Lippmann M., Bress A., Nemeroff C.B., Plotsky P.M., Monteggia L.M. // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 25. № 10. P. 3091–3098.