

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК: 616.895:612.828+612.018.2

ПРИМЕНЕНИЕ ВАЗОПРЕССИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ВЛИЯНИЯ ПСИХОГЕННОЙ ТРАВМЫ МАТЕРЕЙ НА ПОВЕДЕНИЕ ПОТОМСТВА

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.3.78.1013

Авалиани Т.В., Апраксина Н.К., Цикунов С.Г.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

Санкт-Петербург, Россия, 197376,

Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Для контактов: Авалиани Татьяна Варламовна

тел. 8 911 723 42 38

РЕЗЮМЕ

Витальный стресс (психическая травма) вызывает депрессивноподобные элементы в поведении крыс и психоэмоциональные расстройства у их потомства. Крысята, рожденные самками после стресса, пережитого за месяц до наступления беременности, характеризуется обедненной структурой поведения, угасанием ориентировочно-исследовательской активности и снижением двигательной активности. Выявленные нарушения в психоэмоциональной сфере матерей купируются введением стрессированным самкам интраназально 1-деамино 8-Д аргинин-вазопрессин в дозе $2 \cdot 10^{-7}$ мг в течение 5 дней после острой психической травмы. Курсовая терапия вазопрессином у матерей способствует нормализации поведения и у их одномесячного потомства.

SUMMARY

Vital stress (mental trauma) causes depressive-like elements in the behavior of rats and psychoemotional disorders in their offspring. Pups born to females after stress experienced a month before pregnancy are characterized by a depleted behavior structure, a decline in research activity, and a decrease in motor activity. The revealed violations in the psychoemotional sphere of mothers are stopped by injecting stressed females intranasally with 1-deamino 8-D arginine-vasopressin at a dose of $2 \cdot 10^{-7}$ mg within 5 days after mental trauma. Course therapy with vasopressin in mothers contributes to the normalization of behavior in their one-month-old offspring.

Ключевые слова: психогенная травма, коррекция психоэмоциональных нарушений, поведение потомства, вазопрессин.

Key words: psychogenic trauma, correction of psychoemotional disorders, offspring behavior, vasopressin

Введение

Психоэмоциональные расстройства и депрессии матерей оказывают отрицательное влияние на материнское поведение и, как следствие, на потомство [1,2]. На животных разработана модель острой психической травмы (витальный стресс), вызывающая длительные нарушения поведения крыс [3,4]. Психическая травма матерей вне зависимости от сроков нанесения (до или во время беременности) приводит к психоэмоциональным расстройствам и нарушениям в двигательной сфере у потомства, особенности и степень выраженности которых зависят от пола крысят, сроков воздействия и межполушарной функциональной асимметрии матерей [5,6,7].

Одним из механизмов возникновения психоэмоциональных расстройств у потомства стрессированных матерей является измененное материнское поведение. Аргинин - вазопрессин идентифицирован как ключевой нейропептид в формировании материнского поведения человека и животных [8]. Вазопрессин оказывает положительное воздействие на дофамин зависимые формы стереотипного поведения потомства стрессированных крыс [9]. В неврологической клинике депрессивноподобные состояния, вызванные перенесенным инсультом, эффективно

корректируют препаратами вазопрессина [10]. Показано, что вазопрессин оказывает положительное воздействие на больных с нарушениями в психоэмоциональной сфере, улучшая процессы памяти, речи и эмоционального состояния [11].

Цель данного исследования – показать эффективность применения вазопрессина у самок крыс с психогенной травмой для нормализации психоэмоционального статуса у их потомства.

Методы

Исследование проводили на самках линии Вистар (масса 200-220г) и их одномесячном потомстве.

Психогенную травму у самок крыс (n=12) моделировали помещением животных в террариум с тигровым питоном, где две особи становились жертвой пищевых потребностей хищника, а остальные переживали гибель сородичей. Данное воздействие приводит к длительным психоэмоциональным нарушениям у крыс, вызывая выраженные дезадаптационные процессы - депрессивноподобные состояния [3], что позволяет исследовать последствия стресса в отсроченный период. Одной группе крыс (n=5) в последующие пять дней после стресса вводился интраназально 1-деамино 8-Д аргинин-вазопрессин в дозе $2 \cdot 10^{-7}$ мг. Контроль - интактные самки (n=5). Через месяц

после острой психической травмы самок подсаживали к самцам. После рождения крысят оценивали материнское поведение и жизнеспособность потомства. У одномесячных крысят исследовали поведение в тесте «Открытое поле» (ОП): группа А - крысята от самок, переживших витальный стресс за месяц до беременности; группа В - крысята, рожденные стрессированными самками и получавшими интраназально вазопрессин; и группа К - крысята, рожденные интактными самками. Анализировали локомоторное и эмоциональное поведение, а также ориентировочно - исследовательскую активность. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Целостность поведения оценивали на основании вероятности появления того или иного акта и вероятностей достоверных взаимопереходов между актами. При статистической обработке результатов использовали кластерный анализ.

Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Работа выполнена с разрешения этического комитета ФГБУ «ИЭМ» № 2/16 от 12.05.2016г.

Результаты

На 2-е сутки рождения крысят оценивали материнское поведение и выживаемость потомства на 4 и 20 сутки. Введение вазопрессина самкам нивелировало последствия стрессорного воздействия, а материнское поведение и выживаемость потомства соответствовали норме (таб.1).

Таблица 1.

Материнское поведение.

Группы самок-матерей	сбор одного крысенка в гнездо (сек)	индекс лактации (%) (отношение живых крысят на 4 сутки к родившимся)	индекс жизнеспособности (%) (отношение живых крысят на 20 сутки к родившимся)
норма	6,6±2,4	92±4	90±2
стресс	20±6,0**	61±8 **	45±6**
стресс+ вазопрессин	4,8±1,3	94±4	92±6

Обозначения: ** - $p < 0,01$ – уровень значимости по сравнению с контролем.

Сравнительный анализ структуры поведения в тесте ОП одномесячного потомства выявил изменение паттерна целостного поведения в зависимости от состояния матерей (рис.1). Контрольная группа животных, в независимости от пола крысенка, характеризовалась высоким уровнем ориентировочно-исследовательского поведения, одной из доминант которой являлась ориентировочно-исследовательская мотивация – взаимопереходы актов «локомоция» - «обнюхивание». Для структуры поведения крысят, рожденных от стрессированных самок (группы А), характерно 3 паттерна: подгруппа I – 47%, подгруппа II – 37%, подгруппа III – 16% крысят. В подгруппе II, в отличие от контроля, отмечается

появление актов «сидит». Присутствие в вероятностной структуре актов «сидит», наряду с повышением вероятности актов «движение на месте» указывает на снижение двигательной активности животных подгруппы II. Обращает на себя внимание структура поведения животных подгруппы III, состоящей из самок, которая характеризовалась отсутствием взаимобратной связи в паре актов «локомоция» - «обнюхивание». Поведение самок обеднено, наблюдается снижение двигательной активности (повышение актов «движение на месте»), снижение уровня исследовательской активности (исчезновение вертикального поведения животных).

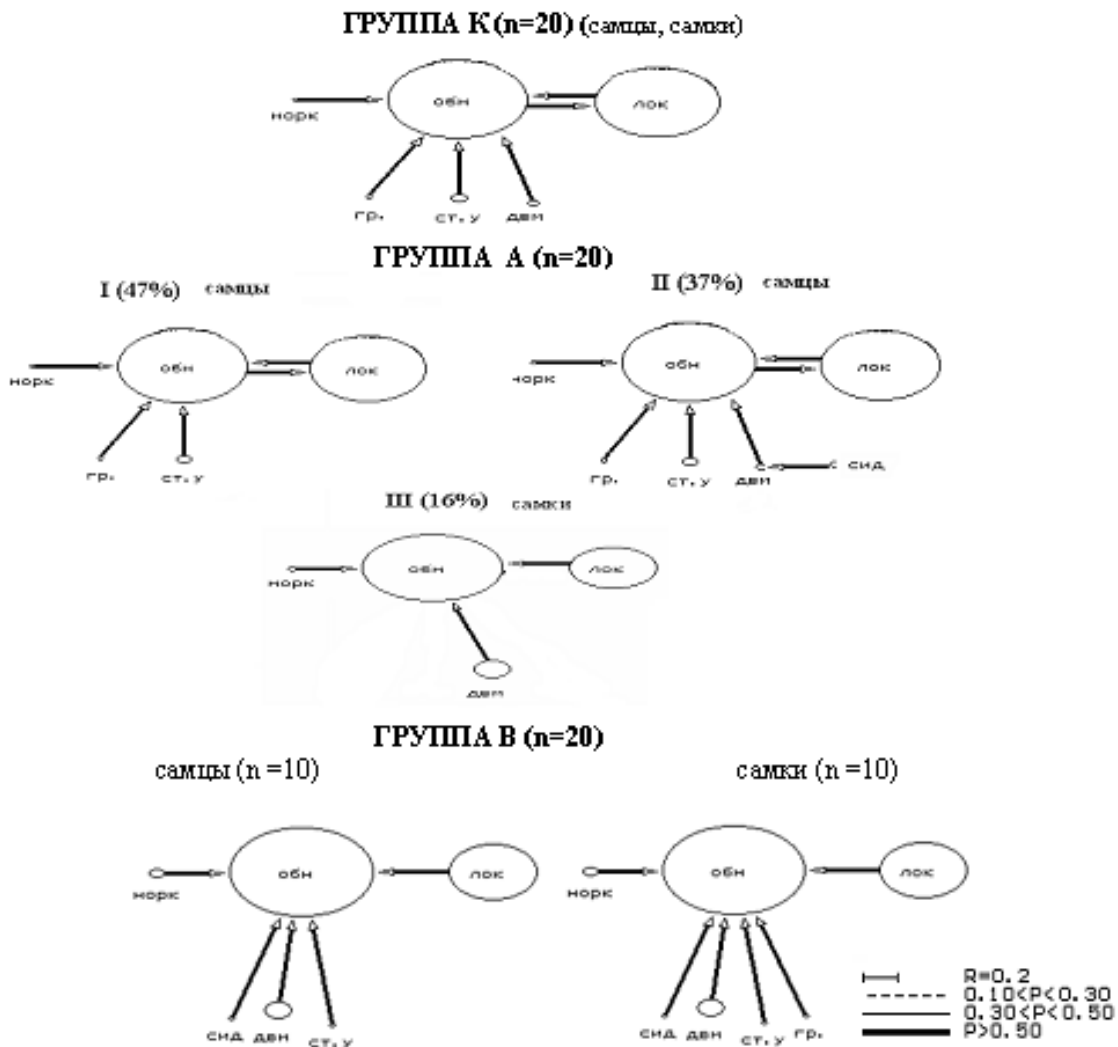


Рисунок 1. Графы поведения однемесячных крысят в тесте «ОП».

Обозначения: норк-заглядывание в норку, обн – обнюхивание, лок-локомоция, гр-груминг, двм-движение на месте, ст.с.уп- стойка с упором, вер-вертикальная стойка, сид-сидит. Стрелками обозначены переходы между отдельными поведенческими актами.

Группа К- интактные крысята, группа А - крысята от матерей с психогенной травмой, группа В- крысята от матерей с психогенной травмой и введением вазопрессина.

Таким образом, отличительными особенностями поведения крысят от стрессированных матерей является обедненное поведения и снижение двигательной активности. Наиболее выраженные изменения в поведении характерны для самок.

Оценка целостной структуры поведения в тесте «ОП» самцов и самок экспериментальной группы, матерям которых вводили вазопрессин, выявила изменение вероятностной структуры поведения крысят по сравнению с контрольными животными (рис.1, группа В). В структуре поведения самок и самцов отмечается отсутствие взаимобратной связи между актами «локомоция» и актами «обнюхивание», характерной для интактных животных. Наличие достоверной связи

между актами «обнюхивание» и актами «движения на месте» и «сидит», а также увеличение вероятности появления этих актов в структуре поведения потомства самок и самцов, что свидетельствует о сниженной двигательной активности. В вероятностной структуре поведения самцов этой группы также отсутствуют акты «груминг». Появление достоверной связи актов «сидит» как у самцов, так и у самок, отличает структуру их поведения от интактных крысят. Но структура поведения животных этой группы в меньшей степени отличается от контроля по сравнению с крысятами, рожденными от стрессированных самок. Формы поведения у потомства стрессированных матерей после курса вазопрессина также изменены по сравнению с контролем (рис.2). Достоверные отличия поведенческих показателей выявлены у самок: снижение актов «локомоция», повышение актов «движение на месте», актов «сидит», а также повышение длительности последних (рис.2 А). Такая форма поведения в целом указывает на сниженную двигательную активность и на повышение уровня негативно-эмоциональных реакций. Наблюдается угасание ориентировочно-исследовательской активности за счет снижения

количества обнюхиваний, а также изменение вертикального поведения (снижение длительности актов «стойка с упором»). Показатели

длительности актов поведения представлены на рисунке 2 Б.

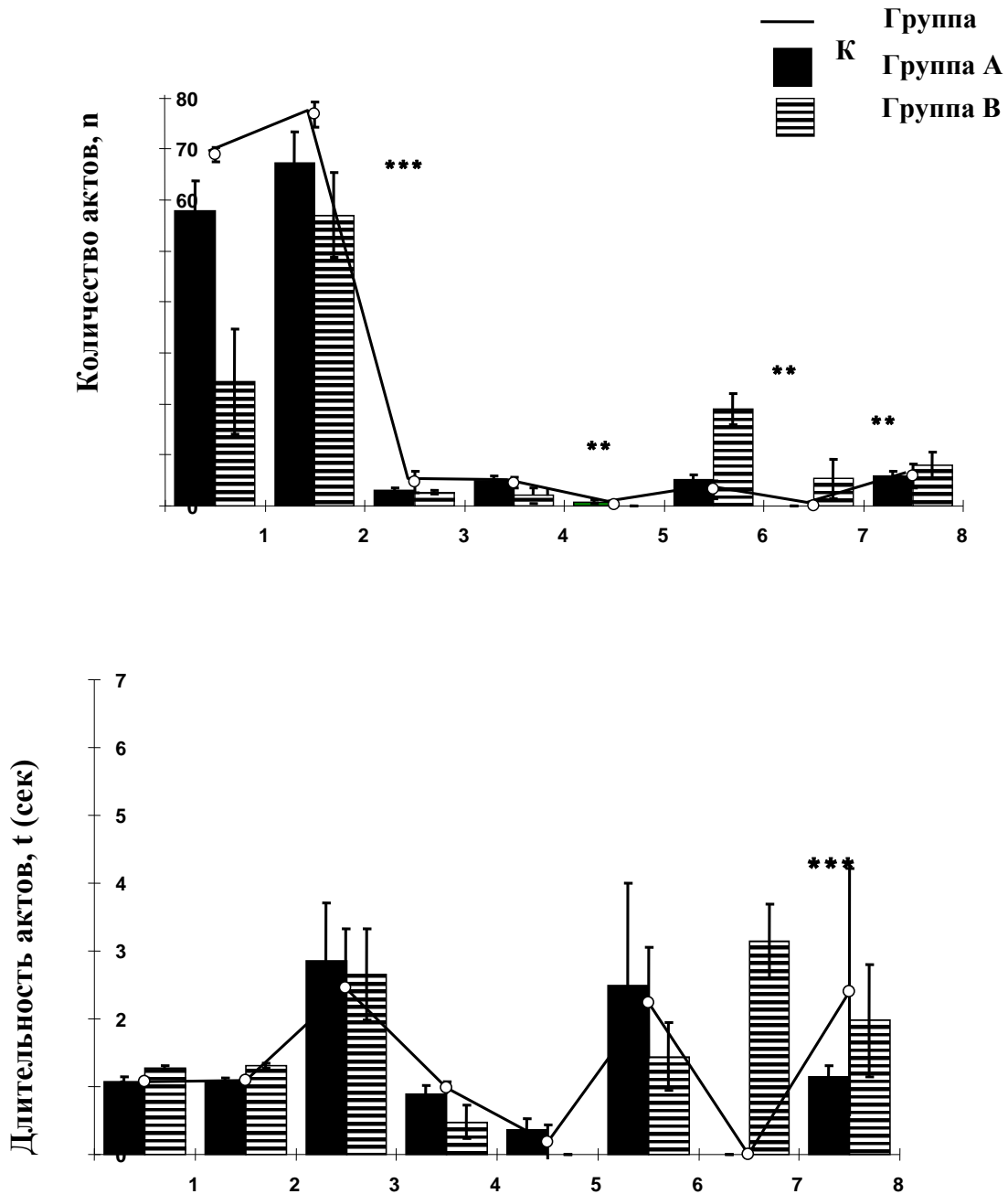


Рисунок 2. Количество (А) и длительность (Б) актов в тесте «ОП» крысят - самок экспериментальных групп по сравнению с контролем.

Обозначения: черные столбики - группа А – потомство самок крыс от матерей с психогенной травмой, полученной до беременности; полосатые столбики - группа В - потомство самок, рожденных от крыс, переживших психогенную травму + введение вазопрессина, черная линия - контроль - интактные крысята; 1-локомоция, 2 - обнюхивание, 3 - груминг, 4 - стойка с упором, 5 - вертикальная стойка, 6 - движение на месте, 7 – акты сидит, 8 – акты норка;

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$ – уровень значимости по сравнению с контролем.

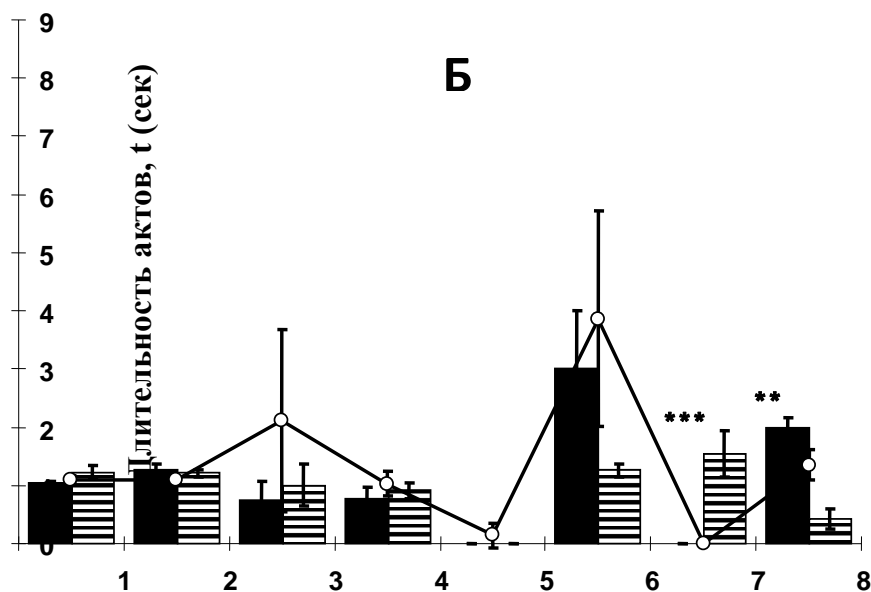
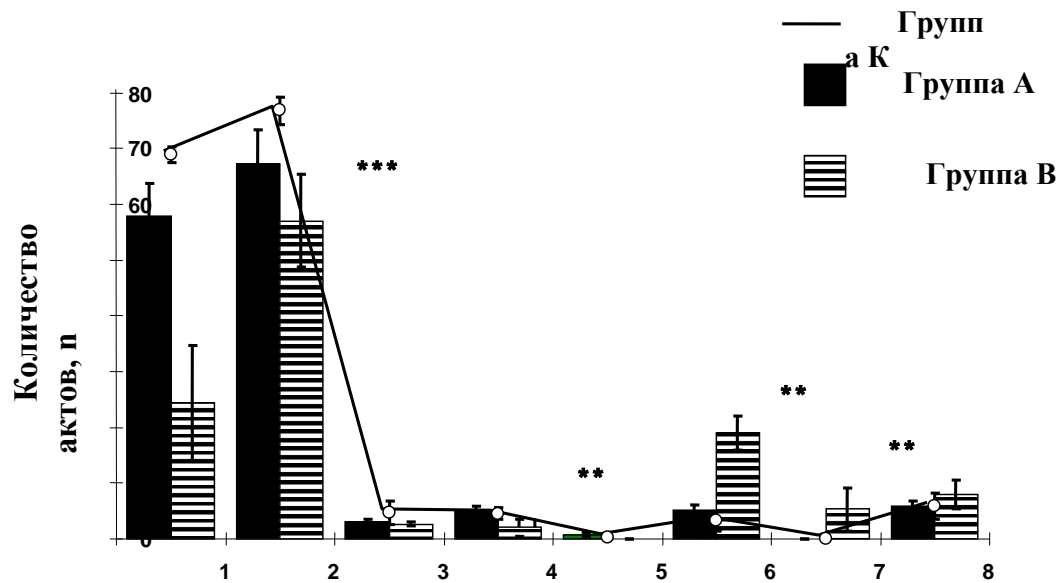


Рисунок 3. Количество (А) и длительность (Б) актов в тесте «ОП» крысят – самцов экспериментальных групп по сравнению с контролем. Обозначения те же, что и на рис. 2.

Поведение самцов от матерей с психогенной травмой и экспозицией вазопрессина также достоверно отличалось от поведения контрольной группы животных (рис.3). У самцов отмечалась низкая двигательная активность (снижение количества актов «локомоция»), повышенное число актов «движение на месте» и их длительность, повышение числа актов «сидит». Снижение длительности нахождения в неподвижном состоянии и увеличение количества актов «сидит» указывает на повышенную

тревожность. Кроме того у самцов зафиксировано снижение длительности обследования норки, что указывает на измененную исследовательскую активность (рис.3Б).

В таблице 2 представлены показатели вегетативного поведения потомства. В независимости от пола, вегетативное поведение крысят стрессированных самок, прошедших курс вазопрессиновой терапии, частично соответствовало контрольным показателям.

Таблица 2.

Особенности поведения крысят от стрессированных матерей в тесте «ОП»

Группы крысят	Число поведенческих актов (n)	Средняя длительность одного акта «груминг» (сек)	Вегетативное поведение	
			Число актов дефекации (n)	Число актов урикации (n)
Контроль (n=16)	195±15	1,56±0,28	3,0±1,1	1,0±0,3
Стресс (n=18)	147±12**	0,8±0,4**	8,8±2,5*	5,6±2,0*
Стресс+ вазопрессин (n=18)	175±11	1,6±0,43	5,1±2,1	18,5±3,5***

Обозначения: *- $p \leq 0,05$, **- $p \leq 0,01$, ***- $p \leq 0,01$ уровень значимости по сравнению с контролем.

Обсуждение и выводы.

Стресс, переживаемый самками крыс до и во время беременности, приводит к нарушению функционирования различных систем в организме, как у матерей, так и у потомства. Ранее было показано, что у потомства наблюдаются изменения в психоэмоциональной сфере, двигательные, иммунные нарушения, изменение липидного обмена [5,7]. Кроме того, к 3-х месячному возрасту наблюдается повышение негативно-эмоциональных реакций и снижение двигательной активности в тесте «ОП» [7,8].

Вазопрессин является одним из основных нейропептидов в реализации материнского поведения [8], а также используется в клинической практике для нивелирования нарушений, вызванных депрессией [11]. По данным В.С. Nephew (2010) аргинин-вазопрессин нормализует материнское поведение у стрессированных самок крыс, что оказывает положительное воздействие на крысят группы «риска» [12]. Положительные результаты курсовой терапии вазопрессина на психоэмоциональный статус взрослых крыс после острой психогенной травмы [13] позволили нам апробировать данный препарат в качестве корректирующего средства, направленного на купирование психоэмоциональных нарушений у потомства. В настоящем исследовании показано, что введение стрессированным самкам интраназально 1-дезамино 8-Д аргинин-вазопрессин в дозе $2 \cdot 10^{-7}$ мг в течение 5 дней после острой психической травмы приводит к нормализации материнского поведения. Но у одномесячного потомства регистрируются изменения структуры поведения и отдельных поведенческих актов. Относительно положительный эффект выявлен у крысят-самок, у которых наблюдается частичная нормализация двигательной активности (снижение длительности актов «движение на месте») и увеличение исследовательского поведения (длительность исследования норки), а также целостная структура поведения соответствует норме (рис.1).

Влияние стресса на потомство изучено недостаточно. Показаны отдаленные проявления психических заболеваний, в том числе депрессивноподобные состояния и изменение поведения к 3-х месячному возрасту у потомства крыс, подвергнутого стрессу [14].

Оценка поведения по показателям количества и длительности актов, а также по вероятностной

структуре поведения в тесте «ОП» позволяет говорить о положительном влиянии вазопрессинового лечения на потомство.

Возможно, для более эффективной коррекции нарушений у потомства, вызванных отсроченным влиянием психической травмы матерей, следует проводить терапию матерям непосредственно после родов и (или) в период вскармливания потомства. Это предположение базируется на данных литературы, демонстрирующих снижение агрессии, увеличение длительности нахождения с потомством и «груминга», направленного на детенышей, при введении вазопрессина матерям в период лактации [12].

Заключение

Интраназальное введение вазопрессина в дозе $2 \cdot 10^{-7}$ мг в течение 5 дней самкам, пережившим острую психическую травму, оказывает протективное действие и может выступать как метод коррекции психоэмоционального статуса потомства, рожденного стрессированными самками. Для более эффективного воздействия, по-видимому, следует применять данный метод не только после травмы, но и перед родами или в период вскармливания. Но уже сейчас полученные данные позволяют заключить о положительном влиянии вазопрессинового лечения на потомство стрессированных матерей.

Литература.

1. Rice F, Jones I, Thapar A. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Mar; 115 (3): 171-83. PMID: 17302617. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00895.x
2. Soares C.N., Steiner M. Perinatal depression: searching for specific tools for a closer look at this window. *J. Clin. Psychiatry.* 2009. 70(9): 1317–1318. DOI:10.4088/JCP.09com05475. Corpus ID: 26528946
3. Цикунов С.Г. Нейробиология витального стресса. Новые модели психической травмы и посттравматического стрессового расстройства. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2015; 13: 187-188. [Tsikunov SG. Neirobiologija vital'nogo stressa. Novye modeli psihicheskoj travmy i posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* 2015;13 (Suppl):187-188. (In Russ.)]
4. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Клюева Н.Н., Виноградова Т.В., Денисенко А.Д.

Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016; 14 (4): 32-41.

5. Авалиани Т.В., Белобокова Н.К., Лебедев А.А., Сизов В.В., Яковлева О.А. Нарушение и коррекция двигательных и дофамин-зависимых форм поведения у потомства, матери которых подвергались стрессу до беременности. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2006; 6 (3):1292-1298.

6. Авалиани Т.В., Белобокова Н.К., Цикунов С.Г. Двигательные нарушения у крысят, рожденных от переживших стресс самок-амбидекстров. *Ж. Эволюционной биохимии и физиол.* 2005; 41(5):436-441.

7. Авалиани Т.В., Апраксина Н.К., Лазаренко Н.С., Цикунов С.Г. Особенности поведения потомства крыс амбидекстров с психогенной травмой после витального стресса. *Ж. Эволюционной биохимии и физиологии* 2013; 6: 410-416.

8. Coverdill AJ, McCarthy M, Bridges RS, Nephew BC. Effects of Chronic Central Arginine Vasopressin (AVP) on Maternal Behavior in Chronically Stressed Rat Dams. *Brain Sci.* 2012, 2:589-604.

<https://doi.org/10.3390/brainsci2040589>

9. Авалиани Т. В., Лебедев, А.А., Цикунов С.Г., Белобокова Н.К., Кусов А.Г., Шабанов П.Д. Дофамин-зависимые формы поведения крысят, матери которых подвергались стрессу в период беременности. *Ж. Психофармакология и биол. наркология.* 2005; 2 :953-956.

10. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Вазопрессин в механизмах реализации реакций на стресс и модуляции эмоций // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018; 16 (3): 5-12.

11. Tsikunov S.G., Belokoskova S.G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia. *The Spanish Journal of Psychology.* 2007; 10(1): 178 – 188. DOI:10.1017/S1138741600006442. Corpus ID: 16330812

12. Nephew BC, Byrnes EM, Bridges RS. Vasopressin mediates enhanced offspring protection in multiparous rats. *Neuropharmacology.* 2010; 58(1): 102-106.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.032>

13. Огурцов Р.П., Авалиани Т.В., Пузырева В.П., Белобокова Н.К., Цикунов С.Г., Попов В.Г., Белокоскова С.Г. Коррекция вазопрессином последствий витального стресса у самок крыс. *Ж. Нейроиммунология,* 2005; 3(2):160

14. Meier A. Child psychiatric sequelae of maternal war stress. *Acta Psychiatr Scand* 1985. 72: 505–511. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb02647.x.

АВТОРЫ.

Авалиани Т.В. к.б.н., с.н.с., старший научный сотрудник лаборатории «Психофизиология эмоций» Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Апраксина Н.К. к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Психофизиология эмоций» Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Цикунов С.Г. д.м.н., профессор, зав. лабораторией «Психофизиология эмоций» Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЗАСОЛЕНИЯ ПОЧВ В РЕГИОНЕ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ

Айимбетова Шарипа Жанабаевна

Стажер преподаватель

Кафедра «Экология и почвоведения»

Каракалпакский государственный университет

АННОТАЦИЯ

В статье рассматриваются вопросы дистанционного мониторинга почв Южного Приаралья. «Экологический мониторинг» - это действие непрерывного контроля, наблюдение и прогноз развития окружающей природной среды.

Ключевые слова: прогресс, мониторинг, дистанционный метод, ЮНЕСКО, экосистема, биосфера.

Актуальность. Экологический мониторинг как современное научное направление в изучении природной окружающей среды стал развиваться с начала семидесятых годов прошлого века, что было обусловлено двумя причинами: 1) ухудшением экологической обстановки; 2) техническим прогрессом, способным обеспечить получение новых средств оперативного контроля состояния природной среды.

В настоящее время понятие “экологический мониторинг” означает как непрерывный контроль, наблюдение и прогнозные развития природной среды (в том числе, всех природных сред- воды, воздуха, почв и их свойств) на основе современных оперативных методов исследования, среди которых главное место занимают дистанционные методы зондирования, подтвержденные наземными исследованиями [1].