

УДК 615.214; 591.35

# Влияние неонатального введения флувоксамина на физическое развитие и активность серотонинергической системы белых крыс

Н. Ю. Глазова<sup>1</sup>, С. А. Мерчиева<sup>2</sup>, М. А. Володина<sup>2</sup>, Е. А. Себенцова<sup>1</sup>, Д. М. Манченко<sup>2</sup>, В. С. Кудрин<sup>3</sup>, Н. Г. Левицкая<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Курчатова, 2

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

<sup>3</sup>НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

\*E-mail: nglevitskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 16.06.2014

**РЕФЕРАТ** Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), в том числе флувоксамин (ФА), широко используются для лечения депрессивных расстройств у беременных женщин. Антидепрессанты этой группы хорошо проникают через плацентарный барьер, и плод подвергается воздействию SSRI во время критической фазы неонатального развития. Ряд клинических исследований свидетельствует о том, что пренатальное воздействие SSRI приводит к увеличению неонатальной смертности и числа преждевременных родов, снижению веса новорожденных и задержке психомоторного развития. Однако эффекты пренатального воздействия SSRI недостаточно исследованы. Моделью для изучения эффектов пренатального влияния SSRI является неонатальное введение этих препаратов в течение первых недель жизни грызунов. Цель работ состояла в изучении острых эффектов хронического введения ФА детенышам белых крыс. Работа выполнена на крысятах обоего пола. ФА вводили внутривентрикулярно (10 мг/кг/день) с 1-го по 14-й постнатальные дни. Регистрировали уровень летальности, массу тела, возраст открытия глаз и время становления моторных рефлексов. Также определяли содержание биогенных аминов и их метаболитов в структурах головного мозга. Показано, что неонатальное введение ФА приводит к увеличению уровня летальности, снижению массы тела и замедляет становление моторных рефлексов. Кроме того, у животных, получавших ФА, зарегистрировано увеличение содержания норадреналина в гипоталамусе, серотонина в гиппокампе и метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) во фронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе и стриатуме по сравнению с контролем. Можно заключить, что изменения активности серотонинергической системы, вызванные введением ФА на ранних этапах развития, приводят к задержке физического и моторного развития.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** биогенные амины, неонатальное введение, психомоторное развитие, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, флувоксамин.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ГVK – гомованилиновая кислота; 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота; ДА – дофамин; ДОФУК – 3,4-диоксифенилуксусная кислота; ИК – интактный контроль; НА – норадреналин; 5-ОТ – серотонин; ПНД – постнатальный день; ФА – флувоксамин; SERT – транспортер серотонина; SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессия – широко распространенное психическое заболевание, которым страдают более 10% населения. Женщины подвержены депрессии намного больше, чем мужчины. Депрессивные симптомы регистрируются у 14–23% женщин в период беременности [1]. В последние годы препаратами первой очереди

при депрессивных расстройствах являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), и использование этих препаратов постоянно увеличивается. К препаратам этой группы относятся флуоксетин, циталопрам, флувоксамин (ФА), пароксетин, сертралин и др. Все SSRI действуют по аналогично-

му механизму, несмотря на различия в химической структуре [2]. Мишенью действия SSRI является транспортер серотонина (SERT), отвечающий за обратный захват медиатора из синаптической щели. Блокада SERT приводит к возрастанию серотонинергической нейротрансмиссии. Антидепрессанты группы SSRI используются при депрессивных расстройствах у беременных и кормящих женщин. В настоящее время согласно различным источникам от 6 до 13% женщин в период беременности принимают SSRI [3, 4]. При этом возрастают длительность приема и суточные дозы назначаемых препаратов [5]. SSRI хорошо проникают через плацентарный барьер и регистрируются в амниотической жидкости, пуповинной крови и плазме плода [6]. Содержание различных антидепрессантов этой группы в пуповинной крови составляет от 70 до 86% от его содержания в крови матери, следовательно, плод подвергается воздействию физиологически активных доз SSRI [7]. Однако последствия воздействия SSRI на развивающийся организм до настоящего времени недостаточно изучены. Результаты клинических исследований крайне противоречивы. В некоторых работах не зарегистрировано влияния препаратов на течение беременности и состояние новорожденных [8–10]. По другим данным, SSRI негативно влияют на исход беременности: отмечается увеличение числа спонтанных выкидышей и неонатальной смертности, возрастание риска преждевременных родов, снижение веса новорожденных [1, 3, 11]. У 15–30% новорожденных, подвергавшихся пренатально воздействию SSRI, нарушена неонатальная адаптация (неонатальный синдром отмены). В первые дни жизни у детей наблюдаются нарушения дыхания, гипогликемия, нестабильная температура тела, нарушения сна, повышенная возбудимость и судороги. Указанные симптомы исчезают в течение 1–2 недель [1, 7]. Кроме того, воздействие SSRI в период беременности (особенно последнего триместра) приводит к снижению у новорожденных балла по шкале Апгар, задержке психомоторного развития, нарушениям сна, персистирующей легочной гипертензии, нарушениям сердечно-сосудистой системы [2, 3, 6, 12, 13]. Все перечисленные эффекты отмечаются в ранний неонатальный период (от рождения до 6 мес.). Сведения об отставленных эффектах пренатального воздействия SSRI ограничены, что связано с длительностью и сложностью проведения таких исследований [13, 14]. Как уже указывалось, результаты клинических исследований последствий пренатального воздействия SSRI достаточно противоречивы. Причиной этого может быть большая неоднородность выборки беременных женщин, на которой проводилось исследование. В одну группу включаются женщины с раз-

ной тяжестью депрессии, принимавшие разные препараты группы SSRI в разные сроки беременности и в разных дозах [11].

Последствия воздействия препаратов группы SSRI на развивающийся мозг активно изучают в опытах на животных, главным образом на грызунах. Периодом развития ЦНС человека, наиболее чувствительным к действию SSRI, является третий триместр беременности [12]. Хотя сложно провести корректное сравнение развития мозга человека и грызунов, данные по созреванию ЦНС (в том числе серотонинергической системы) позволяют сопоставить последний триместр беременности у человека с первыми неделями жизни крыс [15, 16]. Поэтому воздействие SSRI в течение первых недель жизни крыс можно рассматривать как модель для изучения эффектов пренатального воздействия препаратов этой группы в течение третьего триместра беременности у человека [17]. Экспериментально показано, что хроническое введение SSRI в неонатальный период вызывает долговременные изменения поведения животных. У взрослых крыс и мышей, которым в первые недели жизни вводили SSRI, наблюдались увеличение тревожности и депрессивности, нарушения пищевого поведения, изменение активности серотонинергической системы [17, 18].

Таким образом, клинические исследования последствий пренатального воздействия препаратов группы SSRI в основном сфокусированы на неонатальных нарушениях, а сведения об отставленных эффектах таких воздействий ограничены. Напротив, эксперименты на животных связаны, главным образом, с оценкой долговременных последствий перинатального введения SSRI [15], исследования неонатальных эффектов немногочисленны [4, 19, 20]. Однако изучение острых эффектов неонатального введения SSRI животным необходимо для доказательства адекватности используемых экспериментальных моделей.

Флувоксамин (*Fluvoxamine*) – современный антидепрессант из группы SSRI. По фармакологическим свойствам флувоксамин близок к флуоксетину, но отличается высокой эффективностью и селективностью [21] и оказывает анксиолитическое действие. Эффекты неонатального введения ФА ранее не изучали. В представленной работе исследовано влияние хронического неонатального введения флувоксамина на физическое развитие и состояние серотонинергической системы у детенышей белых крыс.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Работа выполнена 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.

День рождения крысят принимали за нулевой постнатальный день (ПНД). Было проведено две серии опытов.

В первой серии использовали 10 выводков, крысят каждого выводка делили на три группы – интактный контроль («ИК»), контроль («КОН») и флувоксамин («ФА»). Группа «ИК» была необходима для оценки влияния ежедневных экспериментальных манипуляций на регистрируемые нами параметры. Так как в первой серии не обнаружено отличий между группами «ИК» и «КОН», во второй серии опытов также использовали 10 выводков, но для сокращения количества животных каждый выводок делили на две группы – «КОН» и «ФА». Крысы группы «ИК» с 1 по 14 ПНД подвергались ежедневному хэндлингу без введения препаратов. Животным группы «КОН» с 1 по 14 ПНД ежедневно внутрибрюшинно (в/б) вводили воду для инъекций в объеме 2 мл/кг веса. Крысы группы «ФА» с 1 по 14 ПНД ежедневно получали в/б инъекции флувоксамина (флувоксамин малеат, фирма Sigma) в дозе 10 мг/кг веса.

Для оценки физического развития крысят регистрировали возраст открытия глаз и массу тела животных. Уровень психомоторного развития оценивали в тестах «рефлекс переворота», «рефлекс ползания» и «рефлекс отрицательного геотаксиса». «Рефлекс переворота» – крысенок в возрасте 6 дней кладут на спину и засекают время, за которое животное перевернется на все четыре лапы. «Рефлекс ползания» – крысенок в возрасте 10 дней помещают в центр окружности диаметром 13 см, регистрируют время, за которое животное выползает за пределы окружности. «Рефлекс отрицательного геотаксиса» – крысенок в возрасте 12 дней помещают на наклонную поверхность (45°) длиной 30 см головой в направлении склона, регистрируют время, за которое животное поворачивается на 180° [19, 20].

С целью изучения влияния неонатального введения ФА на содержание биогенных аминов и их метаболитов в головном мозге крыс часть животных в возрасте 16 ПНД (через 48 ч после последней инъекции) декапитировали. У животных извлекали мозг и выделяли следующие отделы: фронтальная кора, гипоталамус, гиппокамп и стриатум. Образцы быстро замораживали в жидком азоте и в дальнейшем хранили при -70°C. Ткани мозга гомогенизировали. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание биогенных аминов и их метаболитов – норадреналин (НА), серотонин (5-ОТ), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК), дофамин (ДА), гомованилиновая кислота (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусная кислота (ДОФУК).

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Результаты обрабатывали с использованием пакета программ Statistica. Уровень летальности в группах сравнивали с помощью теста «отличие двух пропорций». При оценке изменений массы тела использовали двухфакторный метод ANOVA для повторных измерений (факторы пол и группа). Возраст открытия глаз и психомоторное развитие крысят сравнивали с помощью двухфакторного метода ANOVA (факторы пол и группа), отличия между группами оценивали с использованием LSD-теста. Содержание биогенных аминов мозга анализировали с использованием двухфакторного метода ANOVA (факторы пол-группа или выводок-группа). Сравнение групповых средних для нормированных значений содержания биогенных аминов проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Данные на рисунках представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на животных обоего пола. Применение двухфакторного метода ANOVA (фактор 1 – группа; фактор 2 – пол) не выявило значимого влияния пола и взаимодействия между факторами во всех использованных нами тестах, что позволило нам представить результаты, полученные на всей группе крыс.

В ходе эксперимента оценивали уровень летальности в группах животных. В группе «ИК» к 16 ПНД выжило 100% крыс, в группе «КОН» – 95.1%, а в группе «ФА» – 85.5% (рис. 1). Ежедневные внутрибрюшинные

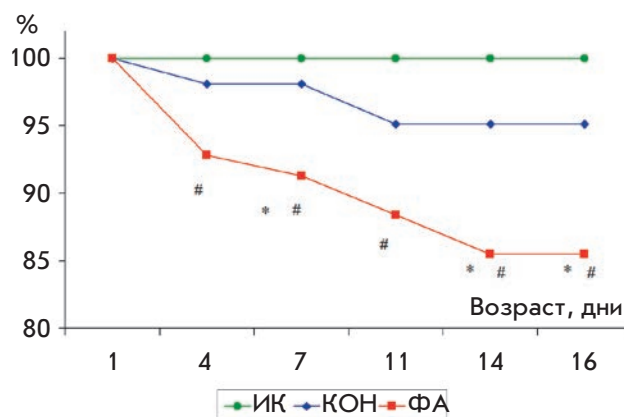


Рис. 1. Влияние неонатального введения флувоксамина на уровень летальности крыс. По оси X – возраст крыс, по оси Y – число выживших животных в процентах к исходному количеству крыс в группе («ИК»  $n = 34$ , «КОН»  $n = 90$ , «ФА»  $n = 88$ ). Значимые отличия от контроля отмечены \*, от группы «ИК» – # ( $p < 0.05$ , тест «отличие двух пропорций»)

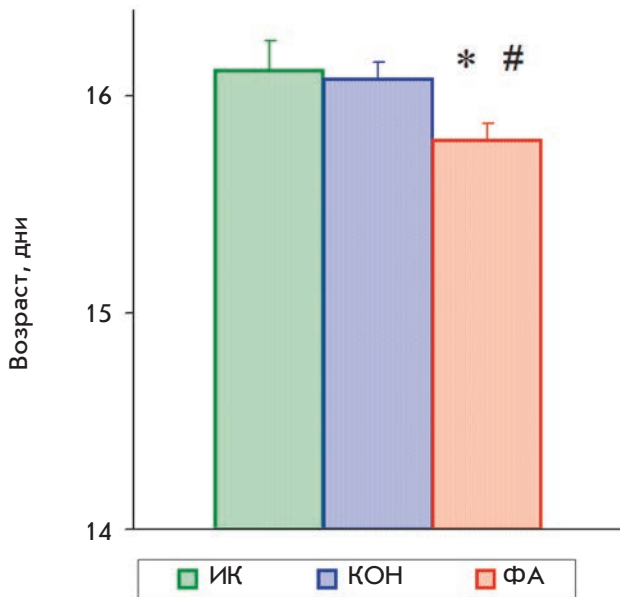


Рис. 2. Влияние неонатального введения флувоксамина на возраст открытия глаз («ИК»  $n = 33$ , «КОН»  $n = 86$ , «ФА»  $n = 75$ ). Значимые отличия от контроля отмечены \*, от группы «ИК» – # ( $p < 0.05$ , LSD-тест)

инъекции растворителя приводили к увеличению летальности в этой группе крыс, однако статистически значимых отличий от интактного контроля не обнаружено ( $p > 0.20$ ). Хроническое неонатальное введение ФА приводило к значимому увеличению уровня летальности по сравнению с контролем ( $p < 0.03$ ).

Показано, что на возраст открытия глаз у крысят, которым неонатально вводили флувоксамин, фактор пол не влияет статистически значимо ( $F_{1,193} = 2.73$ ,  $p > 0.10$ ), в отличие от фактора группа ( $F_{2,193} = 3.57$ ,  $p < 0.03$ ). Дальнейший анализ показал, что в группе «ФА» наблюдается незначительное, но статистически значимое снижение возраста открытия глаз относительно групп «ИК» и «КОН» (рис. 2). В группе крыс, получавших ФА, к 16-му дню жизни глаза были открыты у 86.3% животных, в то время как в контроле и в группе «ИК» этот показатель составил 70.7 и 67.6% соответственно ( $p < 0.03$ ).

Измерение массы тела выявило статистически значимые отличия между новорожденными крысятами из контрольных групп в первой и второй сериях опытов ( $6.14 \pm 0.13$  и  $6.50 \pm 0.08$  г,  $p < 0.01$ ), исходных отличий между группами «ФА» и «ИК» и соответствующими им контрольными группами не обнаружено. На рис. 3 представлено изменение массы тела

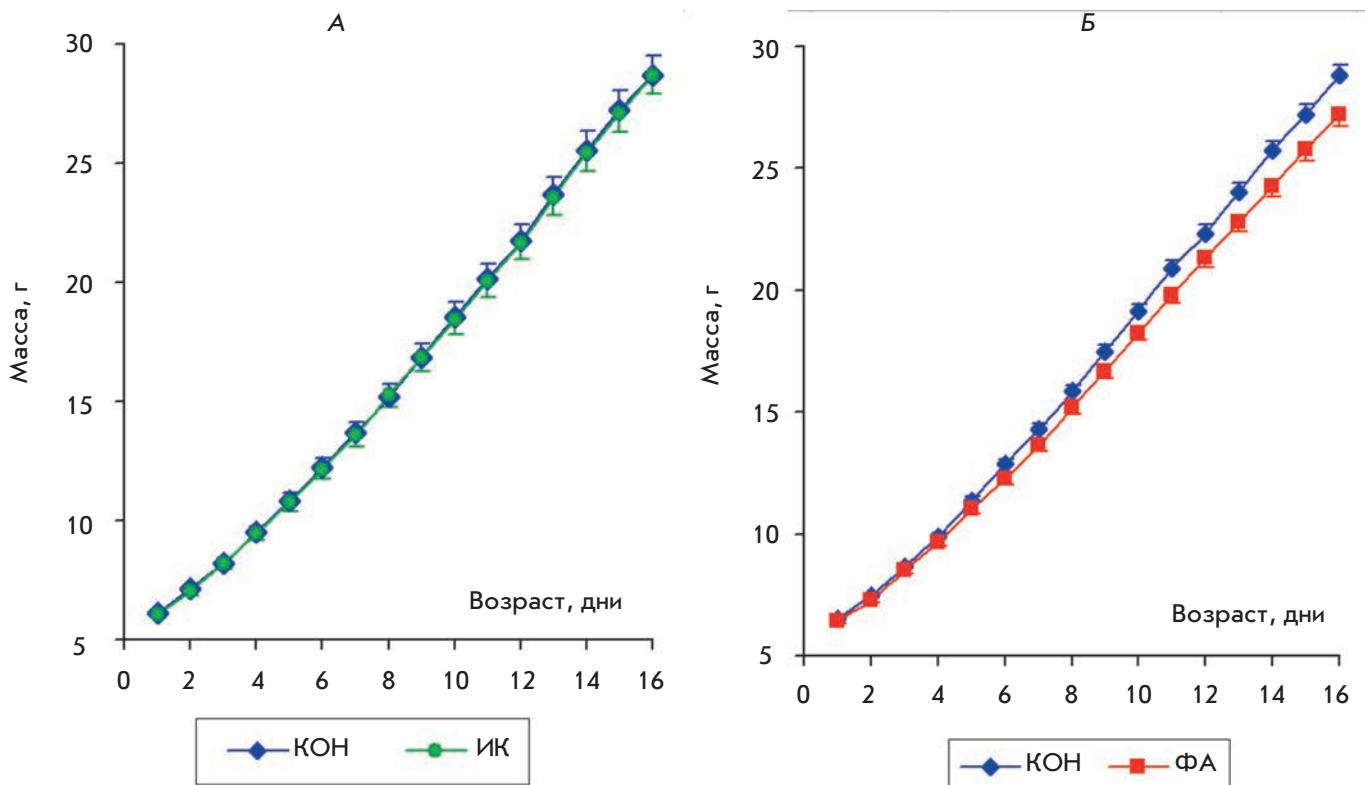
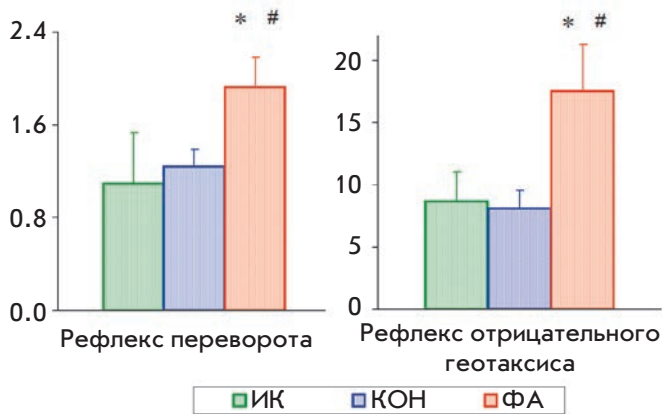


Рис. 3. Влияние неонатального введения флувоксамина на изменение массы тела крыс. По оси X – возраст крыс, по оси Y – масса тела (А – «ИК»  $n = 33$ , «КОН»  $n = 33$ ; Б – «КОН»  $n = 86$ , «ФА»  $n = 75$ )



**Рис. 4.** Влияние неонатального введения флувоксамина на время выполнения реакции в тестах «рефлекс переворота» (6 ПНД; «ИК»  $n = 16$ , «КОН»  $n = 30$ , «ФА»  $n = 28$ ) и «рефлекс отрицательного геотаксиса» (10 ПНД; «ИК»  $n = 13$ , «КОН»  $n = 14$ , «ФА»  $n = 14$ ). Значимые отличия от контроля отмечены \*, от группы «ИК» – # ( $p < 0.05$ , LSD-тест)

крыс в группах «ФА» и «ИК» по сравнению с соответствующими контрольными группами. Во всех экспериментальных группах масса тела возрастала с 1-го по 16 ПНД ( $F_{15,2325} = 4058.8$ ;  $p < 0.001$  и  $F_{15,930} = 1557$ ;  $p < 0.001$ , рис. 3А и 3Б соответственно). Фактор пол не влиял статистически значимо на массу тела крыс в первой и второй сериях опытов ( $F_{1,62} = 0.70$ ;  $p > 0.40$

и  $F_{1,155} = 0.10$ ;  $p > 0.80$  соответственно). При сравнении групп «ИК» и «КОН» не выявлено значимого влияния фактора группа на изменение массы тела крыс ( $F_{1,62} = 0.01$ ;  $p < 0.98$ ). В случае групп «КОН» и «ФА» отмечено значимое влияние фактора группа на изменение массы тела ( $F_{1,155} = 4.1$ ;  $p < 0.04$ ). Следовательно, ежедневные внутривентрикулярные инъекции растворителя не влияли на прирост массы тела, в то время как введение ФА замедляло рост животных.

Не обнаружено статистически значимого влияния фактора пол на становление двигательных рефлексов у крыс ( $F_{1,68} = 0.17$ ;  $p > 0.65$  в тесте «рефлекс переворота» и  $F_{1,35} < 0.10$ ;  $p > 0.80$  в тестах «рефлекс отрицательного геотаксиса» и «рефлекс ползания»). При этом фактор группа значимо влиял на время выполнения реакции в тестах «рефлекс переворота» ( $F_{2,68} = 4.37$ ;  $p < 0.04$ ) и «рефлекс отрицательного геотаксиса» ( $F_{2,35} = 4.38$ ;  $p < 0.05$ ), влияния на поведение крыс в тесте «рефлекс ползания» отмечено не было ( $F_{2,35} = 0.67$ ;  $p = 0.52$ ). Дальнейший анализ не выявил значимых отличий между группами «ИК» и «КОН». В группе «ФА» величина регистрируемых показателей была статистически значимо выше, чем в контроле и в группе «ИК» (рис. 4).

Измерение содержания биогенных аминов и их метаболитов в мозге крыс проводили на 16 ПНД. Результаты представлены в таблице. Мы не обнаружили значимого влияния пола на регистрируемые показатели ( $F < 3.0$ ;  $p > 0.10$ ). Для измерения использовали животных пяти выводков, в каждом

**Содержание биогенных аминов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в различных отделах головного мозга**

Биогенные амины и их метаболиты	Фронтальная кора				Гиппокамп				Гипоталамус				Стриатум			
	ИК	КОН	ФА	$F(p)$	ИК	КОН	ФА	$F(p)$	ИК	КОН	ФА	$F(p)$	ИК	КОН	ФА	$F(p)$
НА	0.40 ± 0.07	0.36 ± 0.02	0.39 ± 0.04	0.96 (0.39)	0.72 ± 0.11	0.76 ± 0.10	0.86 ± 0.12	0.56 (0.57)	3.10 ± 0.21	3.37 ± 0.10	3.63 ± 0.10	<b>4.50 (0.02)</b>	0.50 ± 0.14	0.67 ± 0.17	0.55 ± 0.14	0.48 (0.62)
ДА	0.11 ± 0.01	0.18 ± 0.03	0.16 ± 0.03	2.26 (0.12)	0.05 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.05 ± 0.01	1.93 (0.16)	0.96 ± 0.07	1.21 ± 0.10	1.09 ± 0.06	2.63 (0.09)	19.93 ± 0.63	19.72 ± 0.76	18.74 ± 0.70	1.02 (0.37)
ДОФУК	0.11 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.05 ± 0.02	1.64 (0.21)	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.02	1.92 (0.16)	0.38 ± 0.05	0.35 ± 0.05	0.44 ± 0.04	0.74 (0.48)	3.46 ± 0.15	3.46 ± 0.16	3.31 ± 0.17	0.21 (0.81)
ГВК	0.21 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.10 ± 0.02	2.37 (0.12)	0.54 ± 0.17	0.75 ± 0.12	0.75 ± 0.16	0.65 (0.53)	0.37 ± 0.05	0.31 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.60 (0.55)	2.49 ± 0.20	2.56 ± 0.13	2.68 ± 0.11	0.25 (0.78)
5-ОТ	1.16 ± 0.09	1.16 ± 0.05	1.19 ± 0.08	0.40 (0.67)	1.22 ± 0.06	1.23 ± 0.03	1.30 ± 0.04	1.33 (0.28)	2.47 ± 0.15	2.92 ± 0.11	3.04 ± 0.11	<b>8.33 (0.001)</b>	1.15 ± 0.06	1.27 ± 0.06	1.36 ± 0.09	1.09 (0.35)
5-ГИУК	0.44 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.47 ± 0.03	<b>3.55 (0.04)</b>	0.95 ± 0.07	0.96 ± 0.05	1.07 ± 0.06	<b>4.36 (0.02)</b>	1.49 ± 0.12	1.68 ± 0.09	1.89 ± 0.10	<b>7.78 (0.002)</b>	1.22 ± 0.08	1.32 ± 0.09	1.49 ± 0.09	<b>12.13 (0.001)</b>

из которых по три-четыре крысы из каждой группы. Применение двухфакторного метода ANOVA (фактор 1 – группа; фактор 2 – выводок) показало, что фактор группа статистически значимо влияет на следующие показатели – содержание 5-ГИУК в гиппокампе ( $F_{2,38} = 4.36; p < 0.02$ ), фронтальной коре ( $F_{2,36} = 3.55; p < 0.04$ ) и стриатуме ( $F_{2,40} = 12.13; p < 0.001$ ), а также содержание НА, 5-ОТ и 5-ГИУК в гипоталамусе ( $F_{2,40} > 4.5; p < 0.02$ ). Не зарегистрировано значимого влияния фактора группа на уровень ДА и его метаболитов во всех исследованных структурах ( $F < 2.60; p > 0.10$ ). Кроме того, отмечено значимое влияние фактора выводок на большинство показателей ( $F > 2.95; p < 0.05$ ), что свидетельствует о вариабельности показателей в разных выводках. При этом не наблюдалось значимого взаимодействия факторов группа и выводок ( $F < 1.50; p > 0.20$ ). Чтобы исключить влияние фактора выводок значения параметров для каждого выводка нормировали к собственному контролю. Дальнейший анализ не выявил статистически значимых отличий в содержании биогенных аминов и их метаболитов в исследованных структурах мозга между группами «ИК» и «КОН». В группе «ФА» отмечено значимое увеличение содержания НА в гипоталамусе, 5-ОТ в гиппокампе и 5-ГИУК во всех структурах относительно контроля (рис. 5). Соотношение 5-ГИУК/5-ОТ в группе «ФА» во всех структурах значимо превышало значения в группе «КОН». В группе крыс, получавших ФА, зарегистрировано статистически значимое увеличение содержания 5-ОТ в гиппокампе и гипоталамусе, НА в гипоталамусе и 5-ГИУК в гиппокампе, гипоталамусе и стриатуме, а также возрастание соотношения 5-ГИУК/5-ОТ в гиппокампе по сравнению с интактным контролем. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению уровня 5-ГИУК во фронтальной коре и соотношения 5-ГИУК/5-ОТ в гипоталамусе и стриатуме относительно интактного контроля ( $p < 0.10$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление результатов, полученных в группах интактный контроль и контроль, позволяет заключить, что ежедневные в/б инъекции растворителя в течение первых 14 дней жизни не приводят к статистически значимому увеличению уровня летальности, а также не вызывают значимых изменений скорости соматического роста, времени открытия глаз и становления моторных рефлексов, т.е. не влияют на физическое и сенсомоторное развитие животных. Кроме того, ежедневные инъекции растворителя не оказывают воздействия на состояние системы биогенных аминов мозга крыс в возрасте 16 дней. Следовательно, использованные экспериментальные манипуляции не приводят к значимым изменениям

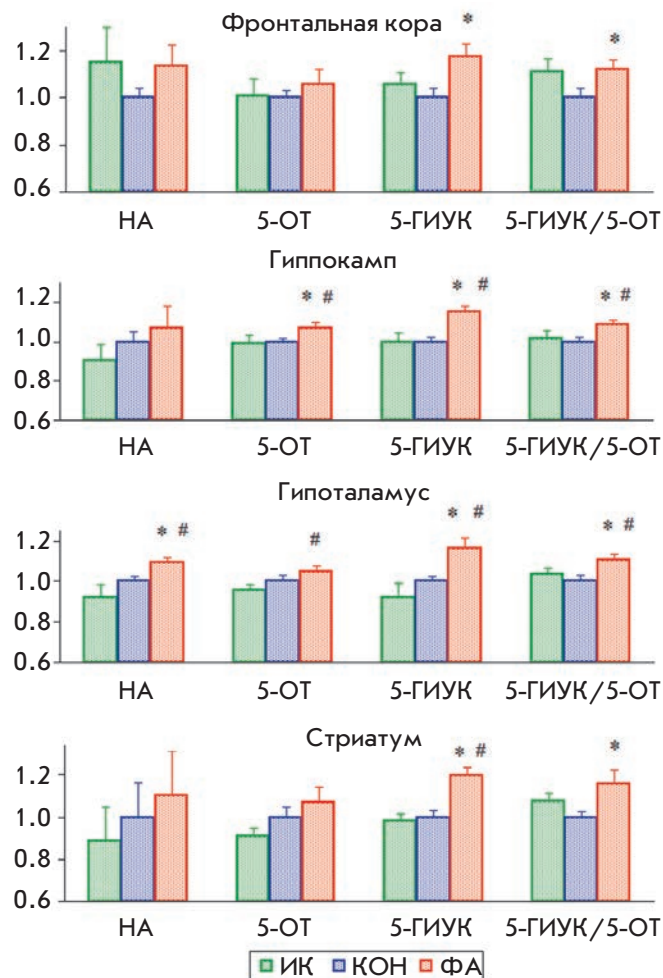


Рис. 5. Влияние неонатального введения флувоксамина на содержание норадреналина, серотонина и его метаболита 5-ГИУК в различных отделах мозга. По оси Y – величина показателя, нормированная по контролю («ИК»  $n = 18$ , «КОН»  $n = 19$ , «ФА»  $n = 18$ ). Значимые отличия от контроля отмечены \*, от группы «ИК» – # ( $p < 0.05$ , критерий Манна–Уитни)

физиологических и нейрохимических показателей, регистрируемых в данной работе.

В группе крыс, получавших ежедневные инъекции ФА, отмечено значимое увеличение уровня летальности по сравнению с контрольными группами животных. Кроме того, у животных группы «ФА» наблюдается замедление набора веса. Негативное влияние неонатального введения препаратов группы SSRI на изменение массы тела животных зарегистрировано в ряде исследований. Так, к замедлению роста животных приводит введение в ранний период развития крыс циталопрама [20], сертралина [19, 22] и флуоксетина [18]. Известно, что серотонинергиче-

ская система играет важную роль в регуляции аппетита и потребления пищи. Препараты, увеличивающие внеклеточное содержание 5-ОТ, проявляют выраженную анорексигенную активность [23], поэтому нельзя исключить, что влияние SSRI на изменение массы тела связано с анорексигенными эффектами 5-ОТ. Однако также показано, что неонатальное введение SSRI приводит к развитию гиперметаболического состояния у мышей [22]. Повышение уровня метаболизма у животных, получавших ФА, также может быть причиной замедления набора веса.

Нами показано также, что у крысят, получавших инъекции флувоксамина, глаза открывались в более раннем возрасте, чем у контрольных животных. Известно, что во время активного развития нервной системы моноамины играют роль трофических факторов. В пренатальный и ранний постнатальный период серотонин является сигнальным фактором в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки в нервной ткани, а также влияет на развитие эпителиальной ткани [15, 24]. Показано, что неонатальное введение 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина, приводит к более раннему открытию глаз [25]. Можно предположить, что увеличение активности серотонинергической системы в этот период приводит к ускорению развития зрительного анализатора. Вероятно, именно с этим связано более раннее открытие глаз в группе крыс, получавших инъекции флувоксамина.

Нами зарегистрировано увеличение латентного периода выполнения рефлексивных поворотов и отрицательного геотаксиса в группе животных, получавших инъекции ФА, что свидетельствует о замедлении становления моторных рефлексивных функций. Замедление становления моторных рефлексивных функций наблюдали в работах Diego и соавт., которые показали более позднее становление рефлексивных функций у крыс, которым неонатально вводили сертралин [19] или циталопрам [20]. Следовательно, введение SSRI крысам в ранний постнатальный период приводит к нарушению развития моторных функций. Известно, что в период интенсивного развития мозга изменения содержания биогенных аминов, вызванные фармакологическими или стрессорными воздействиями, могут приводить к необратимым морфологическим и функциональным изменениям в ЦНС [26]. Так, неонатальное введение флуоксетина приводит к уменьшению числа и размеров 5-ОТ-нейронов в ядрах шва и количества 5-ОТ-терминалей в гиппокампе [27]. Увеличение содержания серотонина в мозге в период развития нарушает миелинизацию аксонов [28]. Неонатальное воздействие SSRI вызывает морфологические изменения нейронов стриатума и моторной коры – снижается длина и разветвленность дендритов и умень-

шается плотность дендритных шипиков [17]. Такие изменения могут приводить к задержке развития двигательных функций [28].

Проведенные нами эксперименты показали, что неонатальное введение ФА вызывает замедление соматического роста, снижение возраста открытия глаз и задержку становления моторных рефлексивных функций. Возраст открытия глаз и изменения массы тела отражают уровень физического развития животных, в то время как динамические тесты на выполнение моторных рефлексивных функций позволяют оценить созревание вестибулярной функции. Разнонаправленное влияние неонатальных воздействий на физическое и моторное развитие животных показано в ряде работ. Так, неонатальный стресс, вызванный долговременной материнской депривацией, приводил к снижению возраста открытия глаз и задержке становления моторных рефлексивных функций. При этом у животных увеличивалась активность серотонинергической системы [29]. Влияние неонатального введения ФА на возраст открытия глаз, вероятно, связано с его трофической функцией на ранних этапах онтогенеза, так как ускорение развития нервных и эпителиальных клеток может приводить к более раннему созреванию зрительного анализатора. Негативное влияние ФА на становление моторных рефлексивных функций может определяться морфологическими изменениями в ЦНС, вызванными неонатальным введением SSRI. Такие изменения приводят к нарушению формирования связей между структурами мозга, что может лежать в основе замедленного созревания двигательных функций [28].

В наших опытах уровень биогенных аминов и их метаболитов измеряли через 48 ч после последней инъекции ФА. Из всех препаратов группы SSRI у флувоксамина самая короткая длительность действия, время полужизни этого антидепрессанта составляет 15–17 ч, а его метаболиты не обладают физиологической активностью [30]. Следовательно, через 48 ч мы наблюдаем эффекты отмены этого препарата. Исследования, проведенные на взрослых животных, показали, что после прекращения хронического введения SSRI в различных отделах головного мозга крыс увеличивается содержание метаболита серотонина 5-ГИУК, возрастает соотношение 5-ГИУК/5-ОТ [30–32]. В зависимости от длительности действия препарата эффект развивается через 48–72 ч после последней инъекции и сохраняется до 2 недель [33]. Согласно полученным нами данным, прекращение введения ФА крысам в возрасте 14 дней также приводит к увеличению содержания 5-ГИУК и соотношения 5-ГИУК/5-ОТ в различных отделах мозга. Соотношение 5-ГИУК/5-ОТ служит показателем скорости оборота серотонина в мозге,

и повышение этого соотношения свидетельствует об увеличении активности 5-ОТ-системы.

Согласно клиническим данным, резкое прекращение приема препаратов группы SSRI вызывает синдром отмены, который включает такие симптомы, как психомоторное возбуждение, тревожность, нарушения сна, головокружение и др. Вероятный механизм этого синдрома – возрастание активности серотонинергической системы мозга [30]. У 15–30% новорожденных, получавших пренатально SSRI, отмечено нарушение неонатальной адаптации [1]. Большинство исследователей также связывают эти нарушения с прекращением действия препаратов [7, 11]. Можно предположить, что, как и у взрослых пациентов, неонатальный синдром отмены связан с увеличением активности 5-ОТ-системы после прекращения действия SSRI. Это предположение подтверждают полученные нами данные о повышении скорости оборота серотонина у животных после завершения курса неонатального введения флувоксамина.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что пренатальное воздействие препаратов группы SSRI (особенно в течение третьего триместра) негативно влияет на исход беременно-

сти и состояние новорожденных. Отмечается увеличение числа спонтанных выкидышей и неонатальной смертности, снижение веса новорожденных, а в дальнейшем нарушение неонатальной адаптации и задержка психомоторного развития [3, 11, 34]. В нашей работе показано, что хроническое введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина – флувоксамина, детенышам белых крыс с 1-го по 14-й дни жизни приводит к увеличению уровня летальности, замедлению соматического роста и задержке моторного развития. Кроме того, в ответ на прекращение введения препарата наблюдается возрастание активности серотонинергической системы в различных отделах мозга. Полученные нами данные позволяют заключить, что введение SSRI детенышам крыс в течение первых недель жизни можно рассматривать как адекватную модель для изучения эффектов пренатального воздействия препаратов этой группы у человека. ●

*Работа поддержана Программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и РФФИ (грант № 14-04-01913).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Yonkers K.A., Wisner K.L., Stewart D.E., Oberlander T.F., Dell D.L., Stotland N., Ramin S., Chaudron L., Lockwood C. // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2009. V. 31. № 5. P. 403–413.
- Diav-Citrin O., Ornoy A. // *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. V. 2012. ID 698947.
- Smith M.V., Sung A., Shah B., Mayes L., Klein D.S., Yonkers K.A. // *Early Hum. Dev.* 2013. V. 89. № 2. P. 81–86.
- Haskell S.E., Hermann G.M., Reinking B.E., Volk K.A., Peotta V.A., Zhu V., Roghair R.D. // *Pediatr. Res.* 2013. V. 73. № 3. P. 286–293.
- Tuccori M., Testi A., Antonioli L., Fornai M., Montagnani S., Ghisu N., Colucci R., Corona T., Blandizzi C., Del Tacca M. // *Clin. Ther.* 2009. V. 31. P. 1426–1453.
- Casper R.C., Gilles A.A., Fleisher B.E., Baran J., Enns G., Lazzeroni L.C. // *Psychopharmacology*. 2011. V. 217. P. 211–219.
- Rampono J., Simmer K., Ilett K.F., Hackett L.P., Doherty D.A., Elliot R., Kok C.H., Coenen A., Forman T. // *Pharmacopsychiatry*. 2009. V. 42. P. 95–100.
- Gentile S., Galbally M. // *J. Affect. Disord.* 2011. V. 128. № 1–2. P. 1–9.
- Altamura A.C., De Gaspari I.F., Rovera C., Colombo E.M., Mauri M.C., Fedele L. // *Hum. Psychopharmacol.* 2013. V. 28. № 1. P. 25–28.
- Jimenez-Solem E., Andersen J.T., Petersen M., Broedbaek K., Lander A.R., Afzal S., Torp-Pedersen C., Poulsen H.E. // *Am. J. Psychiatry*. 2013. V. 170. № 3. P. 299–304.
- Domar A.D., Moragianni V.A., Ryley D.A., Urato A.C. // *Hum. Reprod.* 2013. V. 28. № 1. P. 160–171.
- Casper R.C., Fleisher B.E., Lee-Ancajas J.C., Gilles A.A., Gaylor E., Debattista A., Houme H. // *J. Pediatr.* 2003. V. 42. P. 402–408.
- Olivier J.D.A., Blom T., Arentsen T., Homberg J.R. // *Progress Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. V. 35. P. 1400–1408.
- Harris S.S., Maciag D., Simpson K.L., Lin R.C.S., Paul I.A. // *Brain Res.* 2012. V. 1429. P. 52–60.
- Homberg J.R., Schubert D., Gaspar P. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. V. 31. № 2. P. 60–65.
- Semple B.D., Blomgren K., Gimlin K., Ferriero D.M., Noble-Haeusslein L.J. // *Prog. Neurobiol.* 2013. V. 106–107. P. 1–16.
- Lee L.J., Lee L. J.-H. // *Developmental Neurobiol.* 2012. V. 72. № 8. P. 1122–1132.
- Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E. // *Eur. Neuropsychopharmacology*. 2009. V. 19. P. 97–108.
- Deiró T.C., Manhães-de-Castro R., Cabral-Filho J.E., Barreto-Medeiros J.M., Souza S.L., Marinho S.M., Castro F.M., Toscano A.E., Jesus-Deiró R.A., Barros K.M. // *Physiol. Behav.* 2006. V. 87. № 2. P. 338–344.
- Deiró T.C., Carvalho J., Nascimento E., Medeiros J.M., Cajuhi F., Ferraz-Pereira K.N., Manhães-de-Castro R. // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008. V. 66. № 3-B. P. 736–740.
- Hrdina P.D. // *J. Psychiatry Neurosci.* 1991. V. 16. № 2. P. 10–18.
- Kummet G.J., Haskell S.E., Hermann G.M., Ni C., Volk K.A., Younes A.K., Miller A.K., Roghair R.D. // *J. Nutr. Metab.* 2012. V. 2012. ID 431574.
- Halford J.C., Blundell J.E. // *Prog. Drug Res.* 2000. V. 54. P. 25–58.
- Lauder J.M., Tamir H., Sadler T.W. // *Development*. 1988. V. 102. P. 709–720.
- Bakke J.L., Lawrence N.L., Robinson S.A., Bennett J., Bowers C. // *Neuroendocrinology*. 1978. V. 25. № 5. P. 291–302.



26. Lopes de Souza S., Nogueira M.I., Bomfim de Jesus Deiro T.C., Manhaes de Castro F.M., Mendes da Silva C., Cesiana da Silva M., Oliveira de Lira L., Azmitia E.C., Manhaes de Castro R. // *Physiol. Behav.* 2004. V. 82. P. 375–379.
27. Mendes da Silva C., Goncalves L., Manhaes-de-Castro R., Nogueira M.I. // *Neurosci. Let.* 2010. V. 483. P. 179–183.
28. Kinast K., Peeters D., Kolk S.M., Schubert D., Homberg J.R. // *Front. Cell. Neurosci.* 2013. V. 7. Article 72.
29. Mesquita A.R., Pego J.M., Summavielle T., Maciel P., Almeida O. F. X., Sousa N. // *Neurosci.* 2007. V. 147. P. 1022–1033.
30. Renoir T. // *Front. Pharmacol.* 2013. V. 4. № 45. P. 2–10.
31. Stenfors C., Ross S.B. // *Life Sci.* 2002. V. 71. № 24. P. 2867–2880.
32. Bosker F.J., Tanke M.A., Jongasma M.E., Cremers T.I., Jagtman E., Pietersen C.Y., van der Hart M.G., Gladkevich A.V., Kema I.P., Westerink B.H., et al. // *Neurochem. Int.* 2010. V. 57. № 8. P. 948–957.
33. Trouvin J.H., Gardier A.M., Chanut E., Pages N., Jacquot C. // *Life Sci.* 1993. V. 52. № 18. P. 187–192.
34. Stephansson O., Kieler H., Haglund B., Artama M., Engeland A., Furu K., Gissler M., Norgaard M., Nielsen R.B., Zoega H., et al. // *JAMA.* 2013. V. 309. № 1. P. 48–54.