

Н.Э. Ордян, Ю.О. Федотова, С.Г. Пивина, В.К. Акулова

Влияние флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение молодых и взрослых пренатально стрессированных самцов крыс

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 199034, Санкт-Петербург, ул. Макарова, 6

Проведен сравнительный анализ действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение у пренатально стрессированных самцов крыс в период пубертата (1,5 мес.) и у половозрелых (3 мес.) крыс. Препараты вводили в дозе 5,0 мг/кг, перорально с 1-х по 14-е сут. постнатального периода жизни. Хроническое введение пароксетина не изменяло тревожное поведение у пренатально стрессированных крыс независимо от возраста. Напротив, введение флуоксетина оказывало модулирующее влияние на тревожное поведение пренатально стрессированных крыс в зависимости от возрастного фактора: у молодых самцов крыс отмечался анксиолитический эффект, тогда как у взрослых — ангиогенный эффект.

Ключевые слова: возраст, пароксетин, пренатальный стресс, самцы, тревожность, флуоксетин

N.E. Ordyan, S.G. Pivina, Yu.O. Fedotova, V.K. Akulova

Influence of fluoxetine and paroxetine on anxiety-like behavior in young and adult prenatally stressed male rats

Institute of Physiology I.P. Pavlov RAS, 6, Nab. Makarova, St. Petersburg, 199034, Russia

The aim of the present work was an estimation of effects of chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors — fluoxetine (5,0 mg/kg, p.o.) and paroxetine (5,0 mg/kg, p.o.) for 14 days of postnatal period on anxiety-like behavior in the prenatally stressed male rats during pubertat period (1,5 month) and the adult state (3 month). Chronic paroxetine administration to females failed to change an anxiety-like behavior independently from age. On the contrary, administration of fluoxetine resulted in modulating influence on the anxiety-like behavior of prenatally stressed rats dependently from age: anxiolytic effect was noted in young males, while anxiogenic effect was observed in the adult male rats.

Key words: age, anxiety, fluoxetine, male rats, paroxetine, prenatal stress

В последние годы обращают на себя внимание исследования, направленные на определение роли пренатального стрессорного воздействия во время беременности в последующем развитии в постнатальный период когнитивно-аффективных расстройств [3, 4, 8]. Стресс, который матери переживали во время беременности, вызывает у экспериментальных животных психоэмоциональные отклонения [10]. У подопытных крысят после пренатального стрессирования матерей выявлены иммунные и неврологические расстройства [5], а также изменение нейроэндокринной регуляции репродукции и стресс-реактивности [6, 9]. Пренатальный стресс матерей приводит к психоэмоциональным расстройствам у потомства, особенности и степень выраженности которых зависят от пола и сроков воздействия [4, 10]. В ли-

тературе имеются данные об изменении функционального состояния серотонинергической системы у потомства крыс, переживших пренатальный стресс, что является возможным механизмом предрасположенности к стрессорным нарушениям эмоционально-мотивационной сферы [7]. Однако в настоящее время полностью отсутствуют какие-либо сведения, как в отечественной, так и в зарубежной литературе о методах фармакологической коррекции и профилактики последствий материнского стресса у потомства мужского и женского пола. Кроме того, в данной ситуации, по-видимому, весьма важно учитывать определенные критические периоды их постнатального развития, когда возможно эффективное фармакологическое вмешательство.

Цель исследования — оценка отсроченных эффектов селективных ингибиторов обратного захвата с разным механизмом действия на поведенческий статус пренатально стрессированных самцов крысят в период пубертата и во взрослом состоянии.

Для корреспонденции: Федотова Юлия Олеговна, д-р биол. наук, старш. науч. сотр. лаб. нейроэндокринологии ФГБУН «ИФ» им. И.П. Павлова РАН. E-mail: julia.fedotova@mail.ru

Методика

В работе было использовано потомство от 14 первородящих самок крыс линии Спрег—Доули (Колтуши, Россия), которых содержали в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к воде и пище. Моделирование пренатального стресса осуществляли следующим образом: беременных самок ($n = 11$) с 15 по 18 сут. гестации подвергали ежедневному иммобилизационному стрессу в узких пластиковых пеналах размером $20 \times 7 \times 6$ см в условиях повышенной освещенности [9]. Контрольных беременных самок ($n = 3$) оставляли интактными. Полученное от интактных беременных самок нестрессированное потомство в количестве 11 особей представляло собой контрольную группу самцов крыс, получавших физиологический раствор (группа 1). Полученное от беременных самок пренатально стрессированное потомство мужского пола было разделено на следующие группы по 11—12 особей в каждой: 2-я группа — пренатально стрессированные самцы, получавшие физиологический раствор; 3-я группа — пренатально стрессированные самцы, получавшие пароксетина гидрохлорид (СмитКляйн Бичем Фармасьютикалз, Франция) в дозе 5,0 мг/кг; 4-я группа — пренатально стрессированные самцы, получавшие флуоксетина гидрохлорид (Сигма, США) в дозе 5,0 мг/кг. Перорально введение физиологического раствора и ингибиторов обратного захвата серотонина осуществляли с 1-х по 14-е сут. постнатального периода жизни.

Поведенческие тесты были выполнены по достижению крысятами возраста 1,5-а (пубертатный период) или 3 мес. (половозрелые). Всех животных за неделю до эксперимента ежедневно брали в руки с целью адаптации к экспериментатору. Уровень тревожности самцов крыс оценивали в тесте приподнятый крестообразный лабиринт [2]. Характер поведенческих реакций, таких, как общая двигательная активность (горизонтальная и вертикальная) и продолжительность груминга определяли в тесте «открытое поле» [1].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с последующим Dunnett's post-hoc тестом с помощью пакета программ SPSS 9.0. Различия между значениями при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

В тесте приподнятый «крестообразный» лабиринт были обнаружены значимые различия во влиянии пренатального стресса на тревожное поведение в зависимости от возраста крысят (рис. 1 А,Б). Так, в возрасте 1,5 мес. пренатальный стресс оказывал анксиогенное действие на тревожное поведение самцов, что выразилось в снижении времени пребывания в «открытых» рукавах и количества заходов в эти рукава

(рис. 1 А,Б) по сравнению с соответствующим контролем (группа 1). В то же время, в возрасте 3-мес. пренатальный стресс проявлял анксиолитическое действие на тревожное поведение самцов, что выражалось в повышении времени пребывания в «открытых» рукавах и количества заходов в эти рукава (рис. 1 А,Б) по сравнению с соответствующим контролем.

Введение пароксетина крысятам независимо от возраста (1,5 или 3 мес.) не влияло на показатели тревожного поведения по сравнению с группами пренатально стрессированных животных, получавших физиологический раствор в возрасте 1,5 или 3 мес. Введение флуоксетина 1,5-месячным крысятам приводило к достоверному увеличению времени пребывания в «открытых» рукавах и числа заходов в эти рукава по сравнению с группой пренатально стрессированных животных (груп-

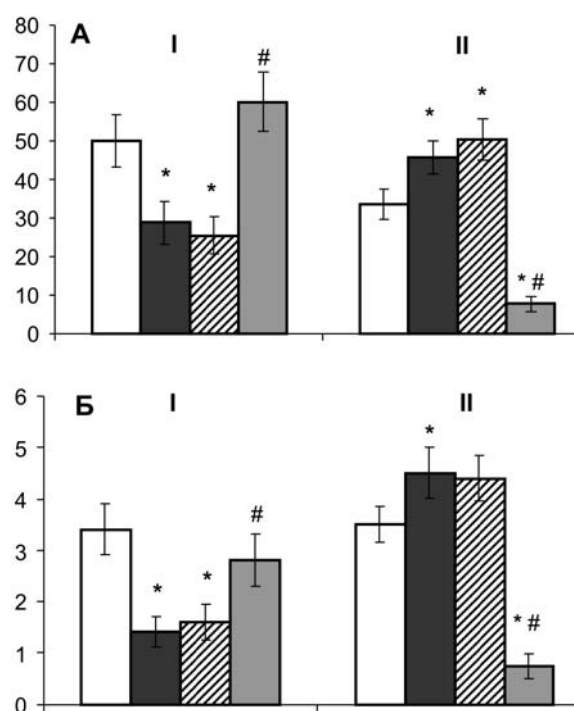


Рис. 1. Влияние флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение пренатально стрессированных самцов крыс: I — в возрасте 1,5 мес.; II — в возрасте 3 мес.

А: ось X — группы животных; ось Y — время нахождения животного в открытых рукавах (с);

Б: ось X — группы животных; ось Y — количество заходов животного в открытые рукава (раз).

Светлые столбики — контрольные самцы, получавшие растворитель (контроль 1); темные столбики — пренатально стрессированные самцы, получавшие растворитель (контроль 2); столбики с косой штриховкой — пренатально стрессированные самцы, получавшие пароксетин, светло-серые столбики — пренатально стрессированные самцы, получавшие флуоксетин.

* — $p < 0,05$, достоверное отличие от соответствующих контрольных самцов в возрасте 1,5 или 3 мес. (контроль 1); # — $p < 0,05$, достоверное отличие от соответствующих пренатально стрессированных самцов в возрасте 1,5 или 3 мес. (контроль 2). Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $N = 11-12$.

па 2), что свидетельствует об анксиолитическом эффекте данного препарата (рис. 1 А,Б). Однако введение флуоксетина половозрелым пренатально стрессированным самцам достоверно понижало время нахождения в «открытых» рукавах и число заходов в эти рукава по сравнению с контрольной группой крыс в возрасте 3 мес. (группа 1) и группой пренатально стрессирован-

ных животных в возрасте 3 мес. (группа 2), что указывает на анксиогенный эффект препарата (рис. 1).

В тесте «открытое поле» было выявлено, что пренатальный стресс независимо от возрастного фактора достоверно повышал горизонтальную двигательную активность и не оказывал какого-либо влияния на вертикальную двигательную активность и продолжительность груминга по сравнению с соответствующими контрольными группами крыс (рис. 2). Введение пароксетина существенно понижало вертикальную двигательную активность у крысят в период пубертата по сравнению с группой 1,5 мес. пренатально стрессированных крыс, а также горизонтальную двигательную активность у 3-мес. пренатально стрессированных самцов в тесте «открытое поле» по сравнению с группой половозрелых пренатально стрессированных крыс (рис. 2 А,Б). Хроническое введение флуоксетина у половозрелых самцов снижало горизонтальную двигательную активность по сравнению с группой пренатально стрессированных крыс (рис. 2А). Наряду с этим отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности груминга у половозрелых пренатально стрессированных самцов крыс по сравнению с соответствующей контрольной группой крыс (группа 1) и группой 3 мес. пренатально стрессированных животных (группа 2) (рис. 2В). Следует отметить, что введение флуоксетина не меняло параметры поведенческих реакций в тесте «открытое поле» у крысят в период пубертата по сравнению с группой 1,5 мес. пренатально стрессированных самцов.

Проведенные исследования выявили, что действие пренатального стресса на тревожное поведение самцов крыс детерминировано возрастным фактором: в период пубертата — уровень тревожности повышен, тогда как уже во взрослом состоянии — уровень тревожности снижен, т.е. происходит инверсия его действия. Кроме того, можно говорить о том, что такие эффекты пренатального стресса обусловлены именно его воздействием на механизмы формирования тревожного поведения, а не связаны с его влиянием на двигательную или эмоциональную активность, поскольку не выявлено соответствия между данными, полученными в тесте «открытое поле» и данными, полученными в тесте приподнятый «крестообразный лабиринт». Наряду с этим невозможно однозначно утверждать, что такие эффекты пренатального стресса являются позитивными или негативными, поскольку показатели пренатально стрессированных крыс уже выходят за рамки контрольных значений.

Фармакологический анализ влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина позволили выявить ряд весьма интересных закономерностей в их действии на характер тревожного поведения самцов крыс в зависимости от возрастного фактора. Прежде всего, необходимо отметить, что пароксетин не оказывает какого-либо эффекта на тревожное поведение прена-

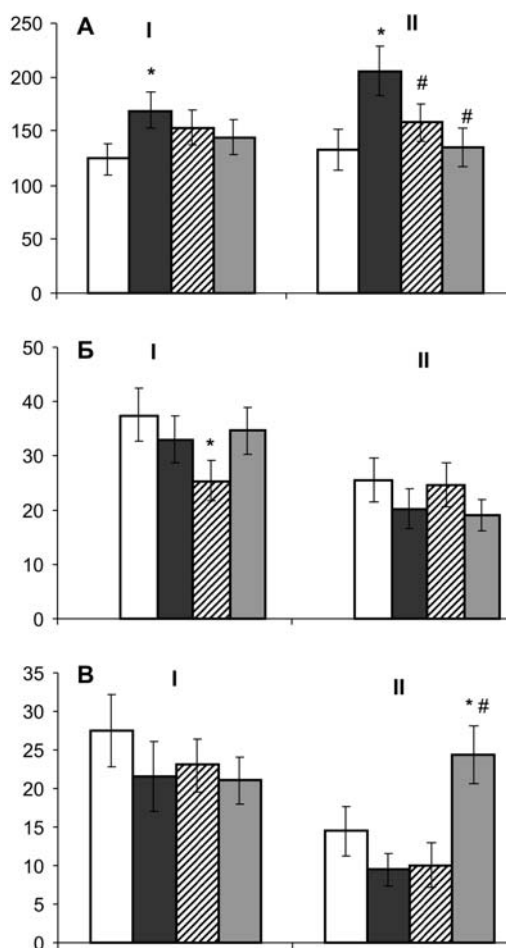


Рис. 2. Влияние флуоксетина и пароксетина на поведение пренатально стрессированных самцов крыс I — в возрасте 1,5 мес.; II — в возрасте 3 мес. в тесте «Открытое поле».

А: ось X — группы животных; ось Y — горизонтальная двигательная активность (раз);

Б: ось X — группы животных; ось Y — вертикальная двигательная активность (раз);

В: ось X — группы животных; ось Y — продолжительность груминга (с). Светлые столбики — контрольные самцы, получавшие растворитель (контроль 1), темные столбики — пренатально стрессированные самцы, получавшие растворитель (контроль 2), столбики с косой штриховкой — пренатально стрессированные самцы, получавшие пароксетин, светло-серые столбики — пренатально стрессированные самцы, получавшие флуоксетин.

* — $p < 0,05$, достоверное отличие от соответствующих контрольных самцов в возрасте 1,5 или 3 мес. (контроль 1); # — $p < 0,05$, достоверное отличие от соответствующих пренатально стрессированных самцов в возрасте 1,5 или 3 мес. (контроль 2). Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $N = 11-12$.

тально стрессированных самцов независимо от их возраста. Совершенно иная картина получена при введении флуоксетина. Поведенческие эффекты флуоксетина на тревожное поведение пренатально стрессированных самцов строго детерминированы возрастным фактором и его эффекты имеют модулирующий характер. Так, полученные данные демонстрируют, что флуоксетин снижает уровень тревожности у 1,5-месячных пренатально стрессированных крыс до контрольных значений, когда уровень тревожности повышен, и наоборот, данный препарат повышает уровень тревожности у 3-месячных пренатально стрессированных самцов даже ниже контрольных значений, когда уровень тревожности низкий. Выявленная закономерность в эффекте флуоксетина свидетельствует о том, что этот препарат оказывает модулирующее влияние на тревожное поведение пренатально стрессированных самцов крыс, в результате чего независимо от его анксиогенного или анксиолитического эффекта достигается нивелирование действия пренатального стресса на тревожное поведение самцов крыс. Можно говорить о том, что флуоксетин полностью устраняет эффекты пренатального стресса в зависимости от возраста, оказывая корректирующее воздействие на изначально измененное, вследствие пренатального стресса, тревожное поведение, нормализуя его до уровня контрольных животных. Следует также отметить, что поведенческие эффекты как пароксетина, так и флуоксетина не связаны с их влиянием на поведение в тесте «открытое поле».

В настоящее время невозможно сделать точного и однозначного заключения о механизмах действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на тревожное поведения у стрессированных пренатально самцов крыс в зависимости от возрастного фактора. Выявленные эффекты исследуемых нами селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на модели пренатального стресса у самок могут быть обусловлены уже измененной функциональной активностью нейромедиаторных систем вследствие стресса, в результате чего фармакологические эффекты данных препаратов реализуются противоположным образом в отличие от их эффектов в отсутствии пренатального стресса.

Тем не менее, результаты данного пилотного исследования свидетельствуют о целесообразности дальнейшего проведения исследований отсроченных эффектов флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение у пренатально стрессированных крыс.

Список литературы

1. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 399 с.
2. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ИИА Ремедиум. — 2000. — С. 126—130.
3. *Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д.* и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Черновцы: Медакадемия. — 2004. — 320 с.
4. *Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В.* и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса // Пробл. эндокрин. — 2000. — Т. 46. — С. 34—38.
5. *Avaliani T.V., Tsukanov S.G., Belobokova N.K.* Immune and motor disorders of the offspring from female rats-ambidextreous following psychogenic stress // Psychopharmacol. Biol. Narcol. — 2004. — Vol. 4. — P. 692.
6. *Belobokova N.K., Avaliani T.V., Fedorova O.R.* et al. Offspring behaviour character burn from female rats survived psychogenic trauma // Psychopharmacol. Biol. Narcol. — 2004. — Vol. 4. — P. 767—768.
7. *Ishiwata H., Shiga T., Okado N.* Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of early postnatal mice reverses their prenatal stress-induced brain dysfunction // Neurosci. — 2005. — Vol. 4. — P. 893—901.
8. *Papakostas G.I.* Tolerability of modern antidepressants // J. Clin. Psychiatry. — 2008. — Vol. 69. — P. 8—13.
9. *Pivina S.G., Akulova V.K., Ordayn N.E.* Changed activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in prenatally stressed female rat during aging // Bull. Exp. Biol. Med. — 2007. — Vol. 143. — P. 740—743.
10. *Weinstock M.* Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring // Prog. Neurobiol. — 2001. — Vol. 65. — P. 427—451.

Поступила 12.09.12

Сведения об авторах:

Пивина Светлана Геннадьевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотр. лаб. нейроэндокринологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН

Ордян Наталья Эдуардовна, д-р биол. наук, зав. лаб. нейроэндокринологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН