

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ФЛУОКСЕТИНА И ПАРОКСЕТИНА НА ТРЕВОЖНОЕ ПОВЕДЕНИЕ МОЛОДЫХ И ВЗРОСЛЫХ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМЦОВ КРЫС

С. Г. Пивина, Ю. О. Федотова, В. К. Акулова, Н. Э. Ордян¹

Проведен сравнительный анализ действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетина и пароксетина (5 мг/кг, внутрь с 1-го по 14-й день постнатального периода жизни) на тревожное поведение у пренатально стрессированных самцов крыс в период пубертата (1,5 месяца) и у половозрелых (3 месяца) крыс. Пароксетин не изменял тревожное поведение у пренатально стрессированных крыс независимо от возраста. Напротив, флуоксетин оказывал модулирующее влияние на тревожное поведение пренатально стрессированных крыс в зависимости от возрастного фактора: у молодых самцов крыс отмечался анксиолитический эффект, тогда как у взрослых — анксиогенный.

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

ВВЕДЕНИЕ

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 пережили 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]. Пренатальный стресс матерей приводит к психоэмоциональным расстройствам у потомства, особенности и степень выраженности которых зависят от пола и сроков воздействия [4, 10]. В литературе обнаружены данные об изменении функционального состояния серотонинергической системы у потомства крыс, переживших пренатальный стресс, что является возможным механизмом предрасположенности к вызванным стрессами нарушениям эмоционально-мотивационной сферы [7]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо сведения в литературе о методах фармакологической коррекции и профилактики последствий материнского стресса у особей мужского и женского пола. Кроме того, в данной ситуации, по-видимому, весьма важно учитывать определенные критические периоды постнатального развития у пренатально стрессированных особей, когда только возможно эффективно осуществлять направленные фармакологические воздействия.

В связи с этим цель данного исследования состояла в оценке отсроченных эффектов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с разным механизмом действия, введенных непосредственно в течение первых двух недель постнатального развития, на поведенческий статус пренатально стрессированных самцов крысят в период пубертата

та и во взрослом состоянии, рожденных самками, подвергшимися пренатальному стрессу.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовано потомство от 14 первородящих самок крыс линии Спрег-Доули (Колтуши, Россия), которых содержали в стандартных условиях вивария с свободным доступом к воде и пище. Моделирование пренатального стресса осуществляли следующим образом: беременных самок ($n = 11$) с 15-го по 18-й день гестации подвергали ежедневно 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 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: группа 2 — пренатально стрессированные самцы, получавшие физиологический раствор; группа 3 — пренатально стрессированные самцы, получавшие пароксетина гидрохлорид (СмитКляйн Бичем Фармасьютикалз, Франция) в дозе 5 мг/кг; группа 4 — пренатально стрессированные самцы, получавшие флуоксетина гидрохлорид (“Sigma”, США) в дозе 5 мг/кг. Введение ингибиторов обратного захвата серотонина и физиологического раствора осуществляли внутрь с 1-го по 14-й день постнатального периода жизни.

Поведенческие тесты были выполнены по достижению крысятами возраста 1,5 (пубертатный период) или 3 месяцев (половозрелые). Все животные за неделю до экспериментов подвергались ежедневному взятию 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].

¹ Лаборатория нейроэндокринологии (руководитель — Н. Э. Ордян) Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

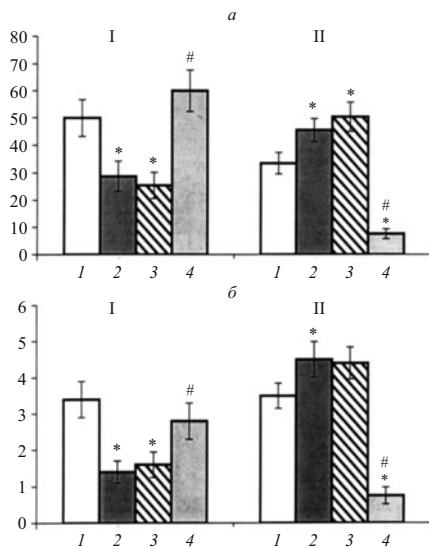


Рис. 1. Влияние флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение пренатально стрессированных самцов крыс в возрасте 1,5 и 3 месяца.

а: по оси абсцисс — группы животных, по оси ординат — время нахождения животного в открытых рукавах (с). *б:* по оси абсцисс — группы животных, по оси ординат — количество заходов животного в открытые рукава.

Здесь и на рис. 2: I — 1,5 месяца; II — 3 месяца.

I — контрольные самцы, получавшие растворитель (контроль 1), 2 — пренатально стрессированные самцы, получавшие растворитель (контроль 2), 3 — пренатально стрессированные самцы, получавшие пароксетин, 4 — пренатально стрессированные самцы, получавшие флуоксетин. Отличие достоверно ($p < 0,05$): * — от соответствующих контрольных самцов в возрасте 1,5 или 3 месяца (контроль 1); # — от соответствующих пренатально стрессированных самцов в возрасте 1,5 или 3 месяца (контроль 2). Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $n = 11 - 12$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием дисперсионного анализа two-way ANOVA test 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 ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» были обнаружены достоверные различия во влиянии пренатального стресса на тревожное поведение в зависимости от возраста крысят ($p < 0,05$, рис. 1, *а, б*). Так, в возрасте 1,5 месяцев пренатальный стресс оказывал анксиогенное действие на тревожное поведение самцов, что выражалось в снижении времени пребывания в открытых рукавах и количества заходов в эти рукава ($p < 0,05$, рис. 1, *а, б*) по сравнению с соответствующим контролем (группа 1). В то же время, в возрасте трех месяцев пренатальный стресс проявлял анксиолитическое действие на тревожное поведение самцов, что выражалось в повышении времени пребывания в открытых рукавах и количества заходов в эти рукава ($p < 0,05$, рис. 1, *а, б*) по сравнению с соответствующим контролем.

Введение пароксетина крысятам независимо от возраста (1,5 или 3 месяца) не влияло на показатели тревожного поведения по сравнению с группами пренатально стрессированных животных, получавших физиологический раствор в возрасте 1,5 или 3 месяцев. Напротив, введение флуоксетина крысятам в возрасте 1,5 месяцев приводило к увеличению времени пребывания в открытых рукавах и числа заходов в эти рукава по сравнению с группой пренатально стрессированных животных (группа 2), что свидетельствует об анксиолитическом эффекте данного препарата ($p < 0,05$, рис. 1, *а, б*). Однако введение флуоксетина половозрелым

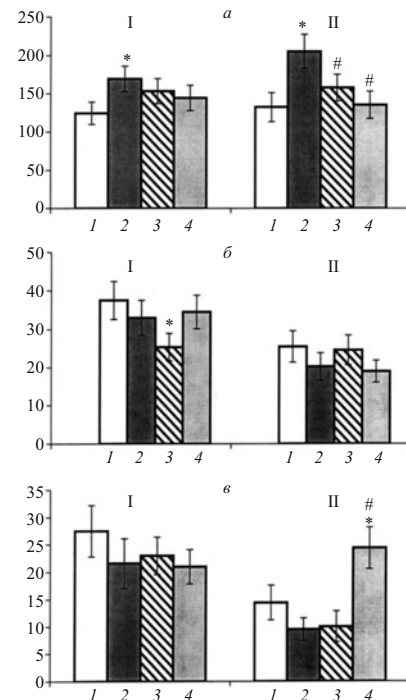


Рис. 2. Влияние флуоксетина и пароксетина на поведение пренатально стрессированных самцов крыс в возрасте 1,5 и 3 месяца в тесте «открытое поле».

По оси абсцисс — группы животных. По оси ординат: *а* — горизонтальная двигательная активность; *б* — вертикальная двигательная активность; *в* — продолжительность груминга, с. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

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 месяцев (группа 1) и группой пренатально стрессированных животных в возрасте 3 месяцев (группа 2), что указывает на анксиогенный эффект препарата ($p < 0,05$, рис. 1, *а, б*).

В тесте «открытое поле» выявлено, что пренатальный стресс независимо от возрастного фактора повышал горизонтальную двигательную активность и не оказывал какого-либо влияния на вертикальную двигательную активность и продолжительность груминга по сравнению с соответствующими контрольными группами крыс ($p < 0,05$, рис. 2, *а, б, в*). Пароксетин понижал вертикальную двигательную активность у крысят в период пубертата по сравнению с группой 1,5 месячных пренатально стрессированных крыс, а также горизонтальную двигательную активность у 3-месячных пренатально стрессированных самцов в тесте «открытое поле» по сравнению с группой половозрелых пренатально стрессированных крыс ($p < 0,05$, рис. 2, *а, б*). Хроническое введение флуоксетина у половозрелых самцов снижало горизонтальную двигательную активность по сравнению с группой пренатально стрессированных крыс ($p < 0,05$, рис. 2, *а*). Наряду с этим отмечалось достоверное увеличение продолжительности груминга у половозрелых пренатально стрессированных самцов по сравнению с соответствующей контрольной группой крыс (группа 1) и группой 3-месячных пренатально стрессированных животных (группа 2, $p < 0,05$, рис. 2, *в*). Следует отметить, что флуоксетин не менял параметры поведенческих реакций в тесте «открытое поле» у крысят в период пубертата по сравнению с группой 1,5 месячных пренатально стрессированных самцов.

Проведенные исследования выявили, что действие пренатального стресса на тревожное поведение самцов крыс

детерминируется 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 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 позволил выявить ряд весьма интересных закономерностей в их действии на характер тревожного поведения самцов крыс в зависимости от возраста. Прежде всего необходимо отметить, что пароксетин не оказывает какого-либо эффекта на тревожное поведение пренатально 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, 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 коррекционное воздействие на изначально измененное вследствие пренатального стресса тревожное поведение, нормализуя его до уровня контрольных животных, тем самым вызывая сбалансированность. Следует также отметить, что поведенческие эффекты пароксетина и флуоксетина не связаны с их влиянием на поведение в тесте “открытое поле”.

Сделать однозначное заключение о механизмах действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на тревожное поведения у стрессированных самцов крыс в за-

висимости от возраста в настоящее время невозможно. Выявленные эффекты исследуемых нами селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на модели пренатального стресса у самцов 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 отсутствие пренатального стресса.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальный стресс повышает уровень тревожности у самцов крыс в пубертатный период и понижает у половозрелых самцов.
2. Хроническое введение флуоксетина приводит к анксиолитическому эффекту у пренатально стрессированных крыс в период пубертата и к анксиогенному у половозрелых пренатально стрессированных крыс.
3. Флуоксетин оказывает модулирующее влияние на тревожное поведение пренатально стрессированных крыс в зависимости от возрастного фактора, что нивелирует воздействие пренатального стресса на разных этапах постнатального развития.
4. Независимо от возраста хроническое введение пароксетина не изменяет тревожное поведение пренатально стрессированных самцов крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
2. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 126 – 130.
3. А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко, С. С. Ткачук, В. Ф. Мыслицкий, *Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология*, Медакадемия, Черновцы (2004).
4. А. Г. Резников, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко и др., *Пробл. эндокрин.*, **46**, 34 – 38 (2000).
5. T. V. Avaliani, S. G. Tsikunov, N. K. Belobokova, *Psychopharmacol. Biol. Narcol.*, **4**, 692, (2004).
6. N. K. Belobokova, T. V. Avaliani, O. R. Fedorova, N. S. Lazarenko, *Psychopharmacol. Biol. Narcol.*, **4**, 767 – 768, (2004).
7. H. Ishiwata, T. Shiga, N. Okado, *Neurosci*, **4**, 893 – 901 (2005).
8. G. I. Papakostas, *J. Clin. Psychiatry*, **69**, 8 – 13, (2008).
9. S. G. Pivina, V. K. Akulova, N. E. Ordayn, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **143**, 740 – 743 (2007).
10. M. Weinstock, *Prog. Neurobiol.*, **65**, 427 – 451 (2001).

Поступила 14.04.10

INFLUENCE OF FLUOXETINE AND PAROXETINE ON ANXIETY-LIKE BEHAVIOR IN YOUNG AND ADULT PRENATALLY STRESSED MALE RATS

S. G. Pivina, Yu. O. Fedotova*, V. K. Akulova, and N. E. Ordayn

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Russia, Nab. Makarova 6, St. Petersburg; 199034, Russia

* e-mail: Julia.fedotova@mail.ru

We present the results of a comparative analysis of the effects of the chronic administration of the selective serotonin reuptake inhibitors fluoxetine (5.0 mg/kg, p.o.) and paroxetine (5.0 mg/kg, p.o.) for 14 days of the postnatal period on anxiety-like behavior in the prenatally stressed male rats as studied during pubertal period (1.5 month) and in the adult age (3 month). The chronic administration of paroxetine in male rats did not change the anxiety-like behavior in male rats of any age. On the contrary, the administration of fluoxetine modulated the anxiety-like behavior of prenatally stressed rats depending on the age: the anxiolytic effect was observed in young males, while the anxiogenic effect was observed in adult male rats.

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