ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТА ФЛУВОКСАМИНА НА ДЕТЕНЫШЕЙ БЕЛЫХ КРЫС

Глазова Н.Ю.², Манченко Д.М.¹, Мерчиева С.А.¹, Левицкая Н.Г.¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
биологический факультет, Москва, Россия

²Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия
tusy-g@yandex.ru

В настоящее время для лечения депрессии часто используют препараты, относящиеся к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС), т.к. они считаются достаточно эффективными и безопасными. Беременность является фактором риска для развития депрессии. Довольно большой процент беременных женщин (около 10%) вынуждены принимать СИОЗС, возможно тем самым влияя на уровень серотонина плода. СИОЗС легко проникают через плацентарный барьер и попадают в грудное молоко. Серотонин играет ключевую роль в развитии нервной системы в перинатальный период. Любые вмешательства, влияющие на уровень серотонина в этот период, могут приводить к существенным изменениям поведения во взрослом возрасте.

Целью данного исследования явилось изучение эффектов перинатального воздействия антидепрессанта флувоксамина на физическое развитие и когнитивные функции белых крыс.

Флувоксамин вводили внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг. Мы использовали три срока введения препарата: самки крыс в период с 3 по 10 день беременности; самки крыс в период с 8 по 14 день беременности; новорожденные крысята в период с 1 по 14 день жизни (д.ж.). Животные контрольной группы получали инъекции растворителя в те же сроки и в том же объеме. Уровень физического развития животных оценивался с первого дня жизни. Исследование когнитивных функций проводили в тестах «Условный рефлекс пассивного избегания» и «Сложный пищевой лабиринт» на 33-36 и 42-46 дни жизни, соответственно. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Комиссии по биоэтике МГУ.

Наши эксперименты показали, что введение флувоксамина с 3 по 10 дни эмбрионального развития (д.э.р.) не влияло на поведение животных во всех использованных тестах. Крысы, получавшие антидепрессант с 8 по 14 д.э.р. или с 1 по 14 д.ж., демонстрировали задержку в выполнении рефлекса отрицательного геотаксиса, что свидетельствует о замедлении становления моторных рефлексов. Кроме того, у животных этих групп было зарегистрировано уменьшение латентного периода захода в темный отсек в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания». Исследование когнитивных способностей крыс в тесте «сложный пищевой лабиринт» показало, что введение флувоксамина в период с 8 по 14 д.э.р. приводит к уменьшению количества выполненных реакций и увеличению числа ошибок. У крыс, получавших антидепрессант с 1 по 14 д.ж., также наблюдалось снижение количества выполненных реакций и увеличение уровня груминга в этом тесте. Результаты данной работы показали, что введение флувоксамина в период с 8 по 14 д.э.р. или с 1 по 14 д.ж. приводит к нарушению созревания моторных рефлексов и снижению способности к обучению крыс.

Можно заключить, что воздействие флувоксамина в ранний эмбриональный период (3-10 д.э.р.) не влияет на когнитивные способности и физическое развитие потомства. Введение антидепрессанта в период формирования и развития серотонинэргической системы (8-14 д.э.р. и 1-14 д.ж.) приводит к нарушению становления двигательных функций и снижению когнитивных функций у потомства.

Работа поддержана РФФИ (грант № 19-04-00209).

LONG-TERM EFFECTS OF PERINATAL ANTIDEPRESSANT FLUVOXAMINE TREATMENT IN WHITE RAT PUPS

Glazova N.Yu.², Manchenko D.M.¹, Merchieva S.A.¹, Levitskaya N.G.¹

**¹Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow,
Russia**

**²Institute of Molecular Genetics RAS, Moscow, Russia
tusy-g@yandex.ru**

Currently, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most prescribed treatments for depression due to their safety and mild adverse effects. Pregnancy is a risk factor for depression and SSRIs are taken by a substantial proportion of women (about 10%) during pregnancy possibly exposing the fetus to increased serotonin (5-HT) levels. SSRIs cross the placenta barrier and can also be passed to the baby via breast milk. 5-HT plays a key role in neurodevelopment during the prenatal and neonatal periods. Any manipulations that either increase or decrease 5-HT levels during this period may lead to behavioral deficits in the adult.

The aim of the study was to investigate the effects of perinatal antidepressant fluvoxamine treatment on physical development and cognitive function of white rat pups.

Fluvoxamine was administered intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg. We used three terms of injections: female rats in the period from 3 to 10 days of pregnancy, female rats in the period from 8 to 14 days of pregnancy, and newborn rat pups from 1 to 14 postnatal days (pnd). The rats of control groups received vehicle injections at the same time and in an equivalent volume. The state of physical development of rat pups was tested from the first postnatal day. Cognitive functions were studied in passive avoidance test and food-motivated maze task at the age of 33-36 and 42-46 postnatal days respectively. All protocols and procedures were conducted in accordance with the local Committee on Biomedical Research Ethics of Moscow State University.

It was shown that fluvoxamine administration at 3-10 gestation days (g.d.) didn't influence on animal behavior in all tests used. The rats exposed to fluvoxamine at 8-14 g.d. or at 1-14 pnd demonstrated retarded performance in the negative geotaxis task which indicated a slowdown in the maturation of motor reflexes. In addition, animals of these groups showed diminished latency to enter the dark compartment in passive avoidance test in comparison with corresponding control. In the food-motivated maze task, the rats exposed to fluvoxamine at 8-14 g.d. showed

a low number of correct reactions and a high number of errors. Fluvoxamine administration at 1-14 pnd also led to the decrease of number of correct reactions and the increase grooming. The results obtained suggest that fluvoxamine administration at 8-14 g.d. or 1-14 pnd impairs maturation of motor reflexes and leads to a decrease in learning ability in young adult rats.

We can conclude, that fluvoxamine administration during early embryonic stages (3-10 g.d.) doesn't effect on cognitive function and physical development of offspring. The fluvoxamine administration at the embryonic period of formation and development of serotonergic systems (8-14 g.d. and 1-14 pnd) disturbs the formation of motor functions and impairs cognitive function in the offspring.

This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (grant № 19-04-00209).