Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.65 + 612.66 + 615.214

EDN TXUSGS
https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84

Неонатальная боль изменяет влияние антидепрессанта на интегративную функцию мозга у крыс

И. П. Буткевич ✉[1], В. А. Михайленко [1], Е. А. Вершинина [1]

[1] Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Ирина Павловна Буткевич, SPIN-код: 9248-2288, Scopus AuthorID: 7004037979, ORCID: 0000-0002-1201-9185, e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Виктор Анатольевич Михайленко, SPIN-код: 9111-0369, Scopus AuthorID: 57215986246, ORCID: 0000-0003-4221-7702, e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Елена Андреевна Вершинина, SPIN-код: 1082-8759, Scopus AuthorID: 6701609543, ORCID: 0000-0002-8873-4409, e-mail: ver_elen@mail.ru

Для цитирования: Буткевич, И. П., Михайленко, В. А., Вершинина, Е. А. (2025) Неонатальная боль изменяет влияние антидепрессанта на интегративную функцию мозга у крыс. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 75–84. https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84 EDN TXUSGS

Получена 20 января 2025; прошла рецензирование 3 февраля 2025; принята 9 февраля 2025.

Финансирование: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Права: © И. П. Буткевич, В. А. Михайленко, Е. А. Вершинина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Исследовали эффект неонатальной воспалительной боли на влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина, вводимого в адолесцентный период развития, на интегративную функцию мозга в раннем взрослом периоде крысы. Возрастные периоды у человека, соответствующие данным периодам у крысы, в клинической практике связывают с первым и вторым пиком отклонений в нейропсихологическом развитии. Ранее мы обнаружили, что неонатальная боль вызывала дефицит пространственной памяти у адолесцентных самцов крыс в водном лабиринте Морриса. Мы предположили, что опасный второй пик отклонений может быть ослаблен флуоксетином, но влияние неонатальной воспалительной боли на флуоксетин ранее не было изучено. Обнаружено, что у контрольных крыс обоего пола флуоксетин не изменил способность к пространственному обучению, что подтвердило снижение латентного периода достижения платформы с первого по пятый день тренировки, а также пространственную память первого дня и долговременную память. Флуоксетин позволил обнаружить следующие важные результаты у крыс, подвергнутых неонатальной боли: антиноцицептивный эффект флуоксетина при тестировании пространственной памяти первого дня, ухудшенной у самок крыс неонатальной воспалительной болью, более низкий показатель долговременной памяти у самок по сравнению с самцами и по сравнению с памятью первого дня у самок крыс, кроме того, менее продолжительное хранение памяти и более низкую реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС) у самок по сравнению с самцами. У самцов крыс не было выявлено различий между всеми исследованными группами при тестировании обоих типов пространственной памяти. Таким образом, неонатальная воспалительная боль у самок крыс изменяет влияние флуоксетина на интегративную функцию мозга и реактивность ГГАКС в раннем взрослом возрасте.

Ключевые слова: неонатальная воспалительная боль, флуоксетин, адолесцентный и ранний взрослый периоды развития, пространственное обучение и память, кортикостерон

Neonatal pain alters the effect of antidepressant on integrative brain function in rats

I. P. Butkevich ✉[1], V. A. Mikhailenko [1], E. A. Vershinina [1]

[1] Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Irina P. Butkevich, SPIN: 9248-2288, Scopus AuthorID: 7004037979, ORCID: 0000-0002-1201-9185, e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Viktor A. Mikhailenko, SPIN: 9111-0369, Scopus AuthorID: 57215986246, ORCID: 0000-0003-4221-7702, e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Elena A. Vershinina, SPIN: 1082-8759, Scopus AuthorID: 6701609543, ORCID: 0000-0002-8873-4409, e-mail: ver_elen@mail.ru

For citation: Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A. (2025) Neonatal pain alters the effect of antidepressant on integrative brain function in rats. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 75–84. https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84 EDN TXUSGS

Received 20 January 2025; reviewed 3 February 2025; accepted 9 February 2025.

Funding: This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411787-0-3.1.8).

Copyright: © I. P. Butkevich, V. A. Mikhailenko, E. A. Vershinina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The influence of neonatal inflammatory pain on the effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine — administered during adolescence — was investigated in relation to integrative brain function in early adulthood in rats. These developmental periods in rats correspond to the first and second peaks of neuropsychological developmental deviations observed in humans. We previously demonstrated that neonatal pain induces spatial memory deficits in adolescent male rats in the Morris water maze. Here, we hypothesized that fluoxetine might attenuate the adverse effects associated with the second peak of developmental deviations. In control rats of both sexes, fluoxetine had no effect on spatial learning, as indicated by a decrease in escape latency from day one to day five of training, as well as on first-day spatial memory and long-term memory. However, in rats exposed to neonatal pain, fluoxetine exerted notable sex-specific effects: it produced an antinociceptive effect in females when testing first-day spatial memory impaired by neonatal inflammatory pain. Additionally, females exhibited poorer long-term memory compared to males and relative to their own first-day memory performance, along with shorter memory retention and reduced hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis reactivity. In contrast, male rats showed no differences between groups in either type of spatial memory. These findings suggest that neonatal inflammatory pain selectively modifies fluoxetine's effects on integrative brain function and HPA axis reactivity in female rats during early adulthood.

Keywords: neonatal inflammatory pain, fluoxetine, adolescent development, early adulthood, spatial learning and memory, corticosterone

Введение

Болевые стрессорные воздействия в неонатальный период развития, сопровождающие младенцев, особенно рожденных раньше срока (Grunau 2020), связаны с риском возникновения нарушений в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе (ГГАКС) и адаптивном поведении, которые проявляются в дальнейшем развитии по-разному в зависимости от возраста и пола, о чем свидетельствуют данные как педиатрической практики (Christensen et al. 2025), так и лабораторных исследований (Fitzgerald 2024; Salberg et al. 2021). Ключевыми участниками адаптивного поведения являются ГГАКС, когнитивная и болевая системы, регуляция которых осуществляется морфо-функционально связанными гипоталамусом, гиппокампом и ядрами шва. Высокое содержание в них глюкокортикоидных и серотониновых рецепторов типа 1A (5-HT1A) определяет повышенную чувствительность данных мозговых структур к стрессорным воздействиям (Limón-Morales et al. 2023), особенно в неонатальном возрасте. Показано, что неонатальная ноцицептивная стимуляция приводит к снижению уровня рецептора 5-HT1A в гиппокампе у взрослых самок крыс (Malheiros et al. 2024). Гиппокамп является ведущей структурой формирования и регуляции памяти, навигационной и когнитивной способностей (Eichenbaum 2017; Lisman et al. 2017).

Неонатальный период — это время интенсивных морфогенетических процессов в головном мозге, которые определяют не только

высокую уязвимость мозга к болевым воздействиям, но и повышенный уровень пластичности нейронов. Недостаточность последней приводит к отклонениям в интегративной функции мозга (Ismail et al. 2017). Ранее нами было обнаружено нарушение пространственной памяти в адолесцентный период развития у самок крыс, которые в первые три дня после рождения были подвергнуты воспалительному болевому воздействию (Butkevich et al. 2021). Критический адолесцентный период развития, который у крысы (22–50-й дни жизни) соответствует подростковому периоду человека (от 10–13 до 15–18 лет в зависимости от пола) (Sengupta 2013), характеризуется реорганизацией ГГАКС, гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС), нисходящей моноаминергической болевой системы и повышенной нейропластичностью (Spear 2000). Подростковый период, по данным детских психологов и психиатров, связывают с первым пиком поведенческих отклонений, вызванных нарушением нейропсихологического развития, с возможными суицидными поступками (Allott et al. 2016). Второй пик аналогичных отклонений приходится на ранний взрослый возраст у человека (17–19 лет) (Rohde et al. 2013), соответствующий 54–63-дневному возрасту крысы (Sengupta 2013).

Наш опыт в использовании селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина (Butkevich, Mikhailenko 2018; Mikhailenko et al. 2023) позволяет сделать предположение о возможности применения флуоксетина в адолесцентный период развития у крыс, испытавших неонатальный болевой стресс, с целью коррекции поведения в раннем взрослом возрасте. Флуоксетин повышает содержание 5-НТ в синаптической щели и межклеточном пространстве головного мозга, вызывает антидепрессантный и возможно антиноцицептивный эффекты (Hamdy et al. 2018), стимулирует нейрогенез в гиппокампе (Mendez-David et al. 2023), усиливающий нейрональную пластичность, которая лежит в основе памяти (Liu et al. 2025), обладает нейропротекторным действием (Duque et al. 2022). Однако единое представление о механизмах действия флуоксетина отсутствует, как и объективное мнение о безопасном его использовании в подростковом возрасте. Противоречивость имеющихся данных о последствиях применения флуоксетина (Hamdy et al. 2018), ограниченность исследований на особях женского пола в разные возрастные периоды стимулируют дальнейшие исследования, которые способствуют пониманию механизмов действия ингибиторов обратного захвата серотонина. Предшествующий флуоксетину болевой стресс может изменить воздействие препарата на поведение. В литературе мы не нашли данных о влиянии неонатальной воспалительной боли на действие флуоксетина в исследуемые в настоящей работе возрастные периоды развития, важные в нейрофизиологическом и социальном аспектах.

Цель работы состояла в оценке влияния флуоксетина, постоянно вводимого в адолесцентном периоде, на способность к пространственному обучению, память и реактивность ГГАКС в раннем взрослом возрасте у крыс и изменения влияния флуоксетина в результате воздействия неонатальной воспалительной боли.

Материалы и методы

Исследование проведено на потомстве самцов и самок крыс линии Вистар, полученных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем», в соответствии с международными принципами биомедицинских исследований с использованием животных (CIOMS, Женева, 1985) и положениями Института физиологии им. И. П. Павлова РАН о работе с животными, используемыми в научных целях (протокол № 02/09 от 9 февраля 2022 г.).

Все крысы находились в стандартных условиях (свет 08:00–20:00, 22–23°C, свободный доступ к воде и стандартизированной пище). Беременность определяли на следующий день после подсадки по мазку из влагалища. День рождения потомства (постнатальный день) принимали за нулевой день (П0). На второй день после рождения у каждой самки оставляли не более восьми крысят. В каждом помете двум подопытным разнополым крысятам ежедневно с П1 по П3 одноразово вводили формалин (2,5% раствор, 0,5 мкл, подкожно) в подошву задней конечности, а двум другим контрольным разнополым крысятам — физиологический раствор (ФР).

В подростковый период развития (П25–П39) производили ежедневное одноразовое введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина (10 мг/кг, внутрибрюшинно, 0,5 мл) или ФР в том же объеме подопытным (формалин+флуоксетин, самцы n = 9, самки n = 8; формалин+ФР, самцы n = 14, самки n = 8) и контрольным (контроль+флуоксетин, самцы n = 14, самки n = 12; контроль+ФР, самцы n = 9, самки n = 8) крысам. Дозу флуоксетина (Sigma-Aldrich, США) использовали в соответствии с нашими и литературными данными (Kryst et al. 2022; Mikhailenko et al. 2023). До 30-дневного возраста каждый помет находился с матерью, затем крысят отлучали от матери, разнополых рассаживали в разные клетки.

Тестирование способности к пространственному обучению (Vorhees, Williams 2024) начинали у крыс в раннем взрослом возрасте (с П54) (второй пик проявления нейропсихологических синдромов). В работе придерживались международной классификации возрастных периодов крысы (Spear 2000). У крысы, помещенной в целевой (один из четырех) квадрант бассейна (диаметр 120 см, высота 72 см, температура воды 22–24°C), в котором постоянно находилась платформа, ежедневно в течение четырех дней регистрировали время (с) достижения платформы (латентный период, ЛП) в каждой из четырех попыток в двух пробах (перерыв между пробами четыре минуты). Для поиска платформы крысе предоставлялось 60 с. На платформе крыса находилась 20 с для ориентации в пространстве, затем 15 с — для отдыха в сухой клетке. На пятый день обучения после первой пробы вынимали крысу и платформу из бассейна. У животного, снова помещенного в бассейн, регистрировали время (с) пребывания в целевом квадранте, которое характеризует память первого дня. После отдыха в домашней клетке в течение 96 ч у крысы регистрировали долговременную память в тех же условиях, что и память первого дня. Регистрацию траектории движения крысы, ЛП, время пребывания в целевом квадранте (с) осуществляли с помощью вебкамеры и компьютерной программы в течение 60 с.

После тестирования долговременной пространственной памяти крыс подвергали принудительному плаванию, через 30 мин после которого декапитацией собирали образцы крови для определения содержания кортикостерона в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов (“Xema-Medica Co” Cat №: K210R; Россия) с помощью спектрофотометрической пластины (Spectrostar NANO, BMG Labtech, Германия). Взятие мазка из влагалища самок показало, что основная часть самок находилась в стадии диэструса.

Статистическому анализу предшествовала проверка данных на отклонения от нормального распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. Применяли разные модели дисперсионного анализа, как смешанного Mixed ANOVA, так и дисперсионного анализа для независимых переменных rmANOVA; использовали программный комплекс SPSS Inc v. 26 с последующими множественными сравнениями с поправками по Бонферрони. Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты исследования

Исследование способности пространственного обучения у крыс раннего взрослого возраста показало, что подопытные крысы сохранили способность к пространственному обучению, свойственную контрольным крысам: ЛП достижения платформы снижался в течение пяти дней исследования. Дисперсионный анализ обнаружил значимое влияние воздействующих факторов (инъекции формалина, введение флуоксетина) проявилось только в первый тренировочный день, первой попытке, первой пробе у самцов. Оба фактора увеличили ЛП по сравнению с ЛП соответствующих контрольных животных ($p < 0{,}01$, формалин, $p < 0{,}05$, флуоксетин) (табл. 1).

Табл. 1. Латентный период (с) достижения платформы при тестировании способности к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса в первой попытке, первой пробе, первый тренировочный день у самцов и самок крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетину в подростковом периоде

Пол	Контроль + ФР	Формалин + ФР	Контроль + флуоксетин	Формалин + флуоксетин
Самцы	$23{,}8 \pm 5{,}4^{\#\#}$	$54{,}4 \pm 4{,}4^{**}$	$44{,}9 \pm 4{,}3^{*}$	$52{,}1 \pm 5{,}4$
Самки	$54{,}6 \pm 5{,}8$	$50{,}0 \pm 5{,}8$	$57{,}3 \pm 4{,}7^{\#}$	$46{,}1 \pm 5{,}8$

Примечание: $^{*}p < 0{,}05$, Контроль+ФР *vs* Контроль+флуоксетин; $^{**}p < 0{,}01$, Контроль+ФР *vs* Формалин+ФР; половые различия $^{\#\#}p < 0{,}01$, Контроль+ФР и $^{\#}p < 0{,}05$, Контроль+флуоксетин. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка.

Table 1. Escape latency (s) during initial Morris water maze testing of spatial learning in early-adult rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine

Sex	Control + saline	Formalin + saline	Control + fluoxetine	Formalin + fluoxetine
Males	$23.8 \pm 5.4^{\#\#}$	$54.4 \pm 4.4^{**}$	$44.9 \pm 4.3^{*}$	52.1 ± 5.4
Females	54.6 ± 5.8	50.0 ± 5.8	$57.3 \pm 4.7^{\#}$	46.1 ± 5.8

Note: $^{*}p < 0.05$, Control+fluoxetine vs. Control+saline; $^{**}p < 0.01$, Formalin+saline vs. Control+saline. Sex differences: $^{\#\#}p < 0.01$ (Control+saline), and $^{\#}p < 0.05$ (Control+fluoxetine). Data represent mean ± SEM.

 https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84

Введение в адолесцентный период развития флуоксетина или ФР контрольным крысам, не подвергнутым инъекции формалина в неонатальный период развития, позволило обнаружить в раннем взрослом возрасте половые различия: самкам требовалось больше времени для достижения платформы ($p < 0,01$, с ФР, $p < 0,05$, с флуоксетином). В последующие дни тренировки различий между группами крыс, а также половых различий выявлено не было.

При тестировании пространственной памяти первого дня апостериорный анализ показал, что инъекция формалина вызывала уменьшение времени пребывания в целевом квадранте у самок по сравнению с аналогичным временем у контрольных самок ($p < 0,05$) (рис. 1).

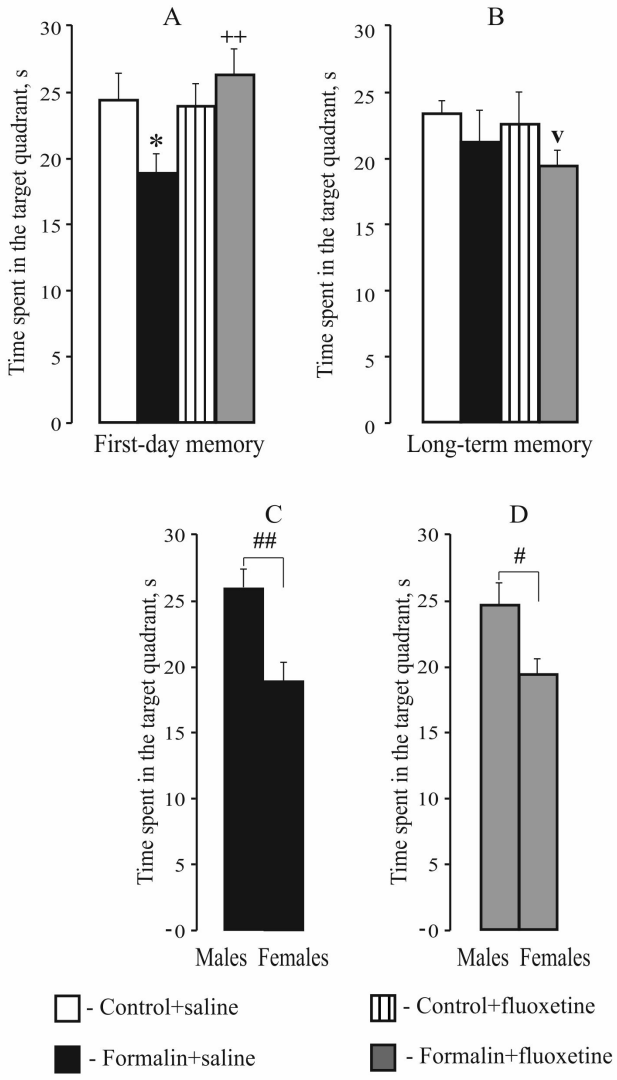

Рис. 1. Время пребывания в целевом квадранте при тестировании пространственной памяти первого дня (A) и долговременной (B) памяти в водном лабиринте Морриса у самок крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетина в подростковом периоде; половые различия в данном показателе при тестировании памяти первого дня (C) и долговременной (D) памяти. Ордината: время пребывания в целевом квадранте, с. $^{*}p < 0,05$ Формалин+ФР *vs* Контроль+ФР; $^{++}p < 0,01$ Формалин+флуоксетин *vs* Формалин+ФР; $^{v}p < 0,05$ Формалин+флуоксетин, долговременная память *vs* Формалин+флуоксетин память первого дня. Половые различия: $^{\#}p < 0,05$, Формалин+флуоксетин, долговременная память; $^{\#\#}p < 0,01$, Формалин+ФР, памяти первого дня. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка

Fig. 1. Time spent in the target quadrant during testing of (A) first-day spatial memory and (B) long-term memory in the Morris water maze in early-adult female rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine; sex differences in this parameter during testing of (C) first-day memory and (D) long-term memory. Ordinate: time spent in the target quadrant, s. $^{*}p < 0.05$, Formalin+saline vs. Control+saline; $^{++}p < 0.01$, Formalin+fluoxetine vs. Formalin+saline; $^{v}p < 0.05$, Formalin+fluoxetine (long-term memory) vs. Formalin+fluoxetine (first-day memory). Sex differences: $^{\#}p < 0.05$, Formalin+fluoxetine (long-term memory); $^{\#\#}p < 0.01$, Formalin+saline (first-day memory). Data represent mean ± SEM

Введение флуоксетина крысам, подвергнутым воздействию формалина, восстановило данный показатель у самок до контрольного уровня ($p < 0,01$), что привело к более высокому его значению по сравнению с показателем пространственной долговременной памяти ($p < 0,05$) (рис. 1A, B). Введение флуоксетина контрольным животным, не подвергнутым действию формалина, не изменило время пребывания в целевом квадранте при тестировании памяти как первого дня, так и долговременной памяти (рис. 1A, B). У самцов не было обнаружено влияния воздействующих факторов на оба типа пространственной памяти (табл. 2).

Половые различия были обнаружены в пространственной памяти первого дня у крыс с введением формалина ($p < 0,01$) (рис. 1C) и в долговременной памяти у крыс с введением формалина и флуоксетина ($p < 0,05$) (рис. 1D), самцы по сравнению с самками показали более продолжительное время пребывания в целевом квадранте в обоих случаях (рис. 1C, D).

При исследовании реактивности ГГАКС апостериорный анализ показал различия в содержании кортикостерона в плазме крови у разнополых крыс, подвергнутых комбинации воздействующих факторов (формалин и флуоксетин), у самок обнаружен более низкий уровень кортикостерона по сравнению с самцами ($p < 0,05$) (рис. 2A), что сочеталось с более низким уровнем долговременной памяти у самок по сравнению с самцами ($p < 0,05$) (рис. 2B) (рис. 2).

Обсуждение

Полученные результаты указывают на то, что хроническое введение флуоксетина в подростковый период развития не нарушило способность к пространственному обучению, пространственную память и реактивность ГГАКС в период раннего взрослого возраста у контрольных крыс обоего пола, не подвергнутых воздействию неонатальной воспалительной боли. Наши данные согласуются с теми исследованиями, в которых показано, что флуоксетин не изменяет функцию памяти у животных без вредных воздействий до введения флуоксетина, но улучшает в случае нарушений, вызванных данными воздействиями в структурах мозга (Grosu et al. 2023). Снижение способности к пространственному обучению у контрольных самцов крыс с введением флуоксетина только в самом начале первого дня тренировки соответствует данным литературы, полученным на взрослых крысах в водном лабиринте Морриса (Meadows et al. 2024). Отсутствие изменений в последующие дни тренировки может быть связано с действием флуоксетина через 5-HT1A рецептор на дофаминергический рецептор 2 (D2) (Persson, Stenfors 2018). Взаимодействие 5-HT1A и D2-рецепторов подтверждено и на крысах подросткового возраста (Yuan, Leslie 2024), во время которого мы вводили флуоксетин.

Улучшение пространственной памяти первого дня, вызванное флуоксетином у самок

Табл. 2. Время пребывания в целевом квадранте (с) при тестировании пространственной памяти первого дня и долговременной памяти в водном лабиринте Морриса у самцов крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетина в подростковом периоде

Время пребывания в целевом квадранте (с)	Контроль + ФР	Формалин + ФР	Контроль + флуоксетин	Формалин + флуоксетин
Память первого дня	25,9 ± 1,5	25,9 ± 1,4	22,2 ± 1,7	25,7 ± 1,6
Долговременная память	22,9 ± 2,0	22,1 ± 2,1	23,5 ± 1,5	24,7 ± 1,7

Примечание: данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка.

Table 2. Target quadrant duration in the Morris water maze during spatial memory testing in early-adult male rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine

Time spent in the target quadrant (s)	Control + saline	Formalin + saline	Control + fluoxetine	Formalin + saline
First-day memory	25.9 ± 1.5	25.9 ± 1.4	22.2 ± 1.7	25.7 ± 1.6
Long-term memory	22.9 ± 2.0	22.1 ± 2.1	23.5 ± 1.5	24.7 ± 1.7

Note: data represent mean ± SEM.

 https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84

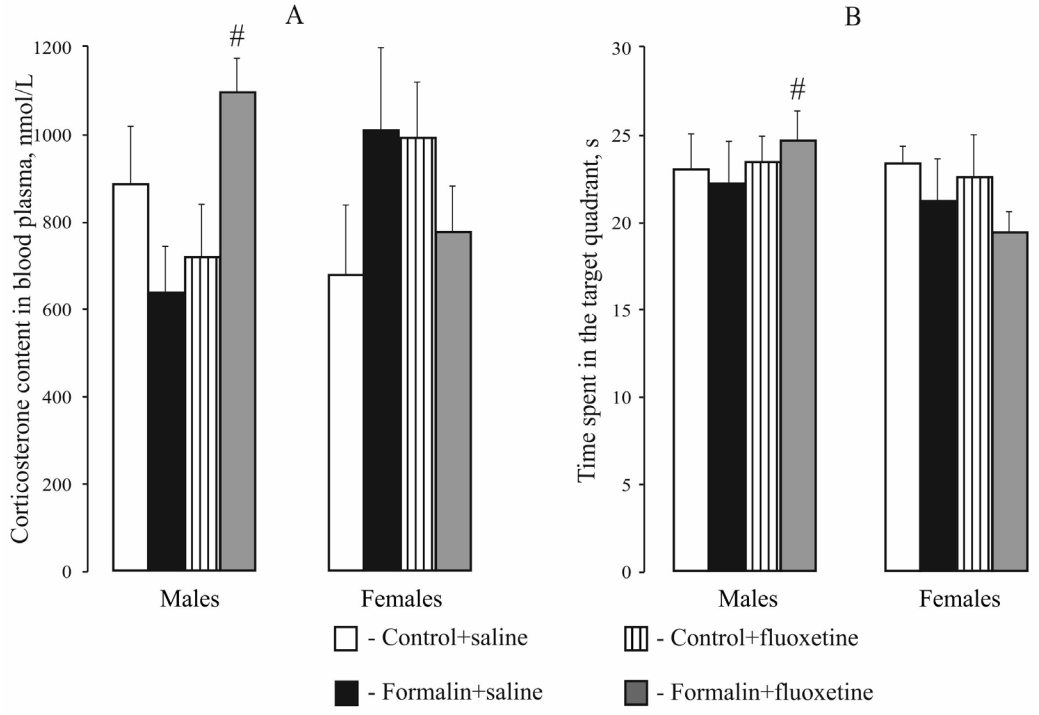

Рис. 2. Содержание кортикостерона в плазме крови в ответ на стресс (A) и время пребывания в целевом квадранте (B) при тестировании пространственной долговременной памяти в водном лабиринте Морриса у самцов и самок крыс раннего взрослого возраста, подвергнутых воздействию формалина в неонатальный период развития или/и флуоксетина в подростковом периоде. Половые различия: #p < 0,05, Формалин+флуоксетин, кортикостерон; #p < 0,05, Формалин+флуоксетин, долговременная память. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка

Fig. 2. Plasma corticosterone levels in response to stress (A) and time spent in the target quadrant (B) during long-term spatial memory testing in the Morris water maze in early-adult male and female rats exposed to neonatal formalin and/or adolescent fluoxetine. Sex differences: #p < 0.05, Formalin+fluoxetine (corticosterone); #p < 0.05, Formalin+fluoxetine (long-term memory). Data represent mean ± SEM

с инъекцией воспалительного агента формалина, но отсутствие влияния флуоксетина у контрольных крыс, не подвергнутых воспалительной боли, может указывать на антиноцицептивный эффект флуоксетина. Сообщалось, что флуоксетин не во всех случаях демонстрирует антиноцицептивный эффект; флуоксетин снижает уровень провоспалительных цитокинов, уменьшая этим воспалительный процесс (Hamdy et al. 2018), обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием (Grosu et al. 2023). Кроме того, есть данные, свидетельствующие об улучшении рабочей памяти под воздействием флуоксетина у взрослых крыс с историей стресса до введения флуоксетина, но отсутствии изменений рабочей памяти у крыс, не подвергнутых стрессорному воздействию (Grosu et al. 2023).

Возможный нейропротекторный механизм действия флуоксетина на адаптивное поведение связывают с гиппокампальным нейрогенезом (Mendez-David et al. 2023), который усиливает нейропластичность и улучшает память (Liu et al. 2025). Однако вопрос о существовании нейрогенеза в гиппокампе во взрослом мозге остается спорным. Одни авторы отрицают нейрогенез во взрослом гиппокампе человека, но не у крысы (Duque et al. 2022), другие полагают, что у человека нейрогенез в гиппокампе существует только до пубертатного периода развития. Обсуждение данного вопроса интенсивно продолжается (Alonso et al. 2024). Хроническое влияние флуоксетина на нейрогенез в гиппокампе и на антидепрессивное/анксиолитическое поведение опосредуется несколькими типами серотониновых рецепторов, среди которых важное значение принадлежит 5-HT1A рецептору в зрелых зернистых клетках зубчатой извилины гиппокампа (Mendez-David et al. 2023). Проводятся исследования по разделению функций ауто- и гетеро 5-HT1A рецепторов с целью объяснения фактов устойчивости к лечению флуоксетином (Vahid-Ansari et al. 2024). Вместе с тем, единое представление о механизмах действия флуоксетина не сформировано (Vahid-Ansari et al. 2024).

Обнаруженные в настоящем исследовании различия между памятью первого дня и долговременной памятью только у самок крыс с комбинацией неонатальной боли и флуоксетина могут быть вызваны воздействием флуоксетина не только на 5-HT1A рецептор, но и дофамин- и глутамат-ергические рецепторы, которые вовлечены в регуляцию долговременной пространственной памяти (Alonso et al. 2024; Grosu et al. 2023). У самцов еще не адаптивные в подростковом периоде изменения к передаче сигналов 5-HT с участием 5-HT 1A рецептора на фоне введения флуоксетина могли усилить ответ на дофаминергическое влияние флуоксетина (Yuan, Leslie 2024) и не ослабить долговременную память по сравнению с памятью первого дня, как это произошло у самок крыс.

На эффективность флуоксетина могло повлиять и изменение активности ГГАКС, вызванное неонатальной воспалительной болью (Butkevich et al. 2021), последняя, как показано, приводит к снижению уровня рецептора 5-HT1A в гиппокампе у взрослых самок крыс (Malheiros et al. 2024). Обнаруженные различия в эффективности двух разных типов памяти дают возможность предполагать разные механизмы регуляции пространственной кратковременной и долговременной памяти в структурах гиппокампальной формации у самок крыс с воздействием комбинации неонатальной боли и флуоксетина.

Обнаруженная нами более низкая реактивность ГГАКС у самок с комбинацией неонатальной боли и флуоксетина, сочетающаяся с менее длительным хранением памяти по сравнению с самцами, указывает на участие ГГАКС во взаимодействии с 5-HT1A рецептором в пространственной памяти в зависимости от половой принадлежности, что требует дальнейших исследований.

В отличие от самок, отсутствие различий в эффективности двух типов памяти у самцов, а также менее длительное хранение памяти у самок по сравнению с самцами, можно связать с влиянием половых гормонов, которые начинают действовать пренатально и влияют на развивающуюся нейропластичность, а постнатально — и на пространственную навигацию и память (Lymer et al. 2024). Современный интерес к роли астроцитов, которые являются наиболее распространенным типом клеток в мозге и играют решающую роль в поддержании нейронной функции (Sanz-Gálvez et al. 2024), направлен на особенность действия астроцитов на когнитивную функцию у разнополых особей. Обнаруженное усиление долговременной памяти при увеличении уровня астроцитарного mGluR3 в гиппокампе у самок, но не у самцов, позволили авторам прийти к заключению, что астроциты регулируют функцию гиппокампа в зависимости от пола и могут способствовать половым различиям в навигационном поведении (Meadows et al. 2024).

Полученные данные на самцах и самках крыс с неонатальной болью подчеркивают актуальность вопроса о половом диморфизме во влиянии флуоксетина на пространственное обучение, память и на участие ГГАКС в пространственной памяти. Установлена зависимость влияния флуоксетина, вводимого в адолесцентном периоде, на интегративную функцию мозга и реактивность ГГАКС в раннем взрослом возрасте, когда проявляется второй пик отклонений в нейропсихологическом поведении, от неонатальной воспалительной боли и пола крысы. Результаты работы важны для дальнейших исследований механизмов неврологических и когнитивных отклонений и могут быть рекомендованы врачам педиатрической практики при прогнозировании риска и протекания заболеваний когнитивной сферы и их лечения флуоксетином у молодых пациентов с учетом гендерных различий и анамнеза о перенесенном неонатальном болевом стрессе.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все процедуры работы с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации; протоколы опытов утверждены Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 02/09 от 9 февраля 2022 г.).

Ethics Approval

All experimental procedures were conducted in compliance with the principles of the Basel Declaration. The study protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 02/09, 9 February 2022).

https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-75-84

Вклад авторов

а. Буткевич Ирина Павловна — идея и планирование экспериментов, сбор данных, обработка данных, обсуждение, написание и редактирование рукописи;

б. Михайленко Виктор Анатольевич — идея и планирование экспериментов, сбор данных, обработка данных, обсуждение, написание и редактирование рукописи;

в. Вершинина Елена Андреевна — обработка данных, обсуждение и редактирование рукописи.

Author Contributions

a. Irina P. Butkevich — experiment design and planning, data collection, data processing, discussion, manuscript writing and editing;

b. Viktor A. Mikhailenko — experiment design and planning, data collection, data processing, discussion, manuscript writing and editing;

c. Elena A. Vershinina — data processing, critical revision of the manuscript.

Благодарности

Выражаем благодарность старшим лаборантам-ассистентам лаборатории онтогенеза нервной системы Е. Н. Лавровой и Н. А. Улановой за помощь в проведении экспериментов, а также д-ру биол. наук Е. И. Тюльковой (лаборатория регуляции функций нейронов мозга, заведующая — профессор РАН, д-р биол. наук Е. А. Рыбникова) за проведение количественного анализа кортикостерона.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the technical assistance of E. N. Lavrova and N. A. Ulanova, senior research associates at the Laboratory of Nervous System Ontogeny. We also thank E. I. Tyulkova, Doctor of Sciences (Biology), from the Laboratory of Brain Neuron Regulation headed by Prof. E. A. Rybnikova, Doctor of Sciences (Biology), RAS, for performing the corticosterone quantitative analysis.

References

Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P. et al. (2016) Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: State, trait, or scar? *Brain Behavior*, vol. 6, no. 10, article e00527. https://doi.org/10.1002/brb3.527 (In English)

Alonso, M., Petit, A.-C., Lledo, P.-M. (2024) The impact of adult neurogenesis on affective functions: Of mice and men. *Molecular Psychiatry*, vol. 29, no. 8, pp. 2527–2542. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02504-w (In English)

Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A. (2018) Effect of fluoxetine in prenatal period on nociceptive system reactivity and psychoemotional behavior in young female rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 165, no. 2, pp. 209–212. https://doi.org/10.1007/s10517-018-4131-9 (In English)

Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A., Barr, G. A. (2021) The long-term effects of neonatal inflammatory pain on cognitive function and stress hormones depend on the heterogeneity of the adolescent period of development in male and female rats. *Frontiers in Behavior Neuroscience*, vol. 15, article 691578. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.691578 (In English)

Christensen, R., Chau, V., Synnes, A. et al. (2025) Preterm sex differences in neurodevelopment and brain development from early life to 8 years of age. *The Journal of Pediatrics*, vol. 276, article 114271. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.114271 (In English)

Duque, A., Arellano, J. I., Rakic, P. (2022) An assessment of the existence of adult neurogenesis in humans and value of its rodent models for neuropsychiatric diseases. *Molecular Psychiatry*, vol. 27, no. 1, pp. 377–382. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01314-8 (In English)

Eichenbaum, H. (2017) The role of the hippocampus in navigation is memory. *Journal Neurophysiology*, vol. 117, no. 4, pp. 1785–1796. https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017 (In English)

Fitzgerald, M. (2024) On the relation of injury to pain — an infant perspective. *Pain*, vol. 165, no. 11S, pp. S33–S38. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003366 (In English)

Grosu, Ș.-A., Chirilă, M., Rad, F. et al. (2023) The effects of four compounds that act on the dopaminergic and serotonergic systems on working memory in animal studies: A literature review. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 4, article 546. https://doi.org/10.3390/brainsci13040546 (In English)

Grunau, R. E. (2020) Personal perspectives: Infant pain — A multidisciplinary journey. *Paediatric & Neonatal Pain*, vol. 2, no. 2, pp. 50–57. https://doi.org/10.1002/pne2.12017 (In English)

Hamdy, M. M., Elbadr, M. M., Barakat, A. (2018) Fluoxetine uses in nociceptive pain management: A promising adjuvant to opioid analgesics. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, vol. 32, no. 5, pp. 532–546. https://doi.org/10.1111/fcp.12383 (In English)

Ismail, F. Y., Fatemi, A., Johnston, M. V. (2017) Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal Paediatric Neurology*, vol. 21, no. 1, pp. 23–48. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007 (In English)

Kryst, J., Majcher-Maślanka, I., Chocyk, A. (2022) Effects of chronic fluoxetine treatment on anxiety- and depressive-like behaviors in adolescent rodents — systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Reports*, vol. 74, no. 5, pp. 920–946. https://doi.org/10.1007/s43440-022-00420-w (In English)

Limón-Morales, O., Morales-Quintero, K., Arteaga-Silva, M. et al. (2023) Alterations of learning and memory are accompanied by alterations in the expression of 5-HT receptors, glucocorticoid receptor and brain-derived neurotrophic factor in different brain regions of an animal model of depression generated by neonatally male treatment with clomipramine in male rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 455, article 114664. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114664 (In English)

Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H. et al. (2017) Viewpoints: How the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, vol. 20, no. 11, pp. 1434–1447. https://doi.org/10.1038/nn.4661 (In English)

Liu, Y., Ding, X., Jia, S., Gu, X. (2025) Current understanding and prospects for targeting neurogenesis in the treatment of cognitive impairment. *Neural Regeneration Research*, vol. 21, no. 1, pp. 141–155. https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00802 (In English)

Lymer, J., Bergman, H., Yang, S. et al. (2024) The effects of estrogens on spatial learning and memory in female rodents — A systematic review and meta-analysis. *Hormones and Behavior*, vol. 164, article 105598. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2024.105598 (In English)

Malheiros, J., Amaral, C., da Silva, L. S. et al. (2024) Neonatal nociceptive stimulation results in pain sensitization, reduction of hippocampal 5-HT_{1A} receptor, and p-CREB expression in adult female rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 466, article 114975. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114975 (In English)

Meadows, S. M., Palaguachi, F., Jang, M. W. et al. (2024) Hippocampal astrocytes induce sex-dimorphic effects on memory. *Cell Reports*, vol. 43, no. 6, article 114278. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114278 (In English)

Mendez-David, I., David, D. J., Deloménie, C. et al. (2023) A complex relation between levels of adult hippocampal neurogenesis and expression of the immature neuron marker doublecortin. *Hippocampus*, vol. 33, no. 10, pp. 1075–1093. https://doi.org/10.1002/hipo.23568 (In English)

Mikhailenko, V. A., Butkevich, I. P., Vershinina, E. A. (2023) Long-term effect of moderate hypoxia and chronic administration of fluoxetine during the neonatal period on cognitive and stress-hormonal functions in adult male rats. *Bulletin Experimental Biology and Medicine*, vol. 175, no. 2, pp. 196–200. https://doi.org/10.1007/s10517-023-05853-8 (In English)

Persson, J., Stenfors, C. (2018) Superior cognitive goal maintenance in carriers of genetic markers linked to reduced striatal D2 receptor density (C957T and DRD2/ANKK1-TaqIA). *PLOS One*, vol. 13, no. 8, article e0201837. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201837 (In English)

Rohde, P., Lewinsohn, P. M., Klein, D. N. et al. (2013) Key characteristics of major depressive disorder occurring in childhood, adolescence, emerging adulthood, and adulthood. *Clinical Psychological Science*, vol. 1, no. 1, pp. 41–53. https://doi.org/10.1177/2167702612457599 (In English)

Salberg, S., Yamakawa, G. R., Griep, Y. et al. (2021) Pain in the developing brain: Early life factors alter nociception and neurobiological function in adolescent rats. *Cerebral Cortex Communications*, vol. 2, no. 2, article tgab014. https://doi.org/10.1093/texcom/tgab014 (In English)

Sanz-Gálvez, R., Falardeau, D., Kolta, A., Inglebert, Y. (2024) The role of astrocytes from synaptic to non-synaptic plasticity. *Frontier in Cell Neuroscience*, vol. 18, article 1477985. https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1477985 (In English)

Sengupta, P. (2013) The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, vol. 4, no. 6, pp. 624–630. PMID: 23930179 (In English)

Spear, L. P. (2000) The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 24, no. 4, pp. 417–463. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2 (In English)

Vahid-Ansari, F., Newman-Tancredi, A., Fuentes-Alvarenga, A. F. et al. (2024) Rapid reorganization of serotonin projections and antidepressant response to 5-HT1A-biased agonist NLX-101 in fluoxetine-resistant cF1ko mice. *Neuropharmacology*, vol. 261, article 110132. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110132 (In English)

Vorhees, C. V., Williams, M. T. (2024) Tests for learning and memory in rodent regulatory studies. *Current Research in Toxicology*, vol. 6, article 100151. https://doi.org/10.1016/j.crtox.2024.100151 (In English)

Yuan, M., Leslie, F. M. (2024) Nicotine and fluoxetine alter adolescent dopamine-mediated behaviors via 5-HT_{1A} receptor activation. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 15, article 1380123. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1380123 (In English)