

УДК 612.821-053.3:615.214.32]-092.9  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-123-132

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

В.А. Вокина

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,  
г. Ангарск, Россия

*Отдаленные последствия нарушения перинатального развития весьма значительны и не только проявляются в период новорожденности и в первые годы жизни, но и сохраняются в период онтогенеза. Данные о влиянии каких-либо пренатальных факторов на чувствительность половозрелого организма к действию лекарственных веществ в доступной литературе представлены незначительно.*

*Цель исследования – оценить роль стресса раннего периода жизни в формировании индивидуальной чувствительности к действию антидепрессантов.*

*Материалы и методы. Эксперименты проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах. Для моделирования стресса раннего периода жизни использовали стандартный протокол, подразумевающий отделение детенышей от матери со 2-го по 15-й дни постнатального периода на 3 ч в условиях инкубатора. В половозрелом возрасте проводили оценку уровня тревожности, двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс в условиях теста открытого поля, теста Порсолта и теста «Потребление раствора сахарозы». Затем в течение 14 дней крысам внутримышечно вводили раствор флуоксетина (10 мг/кг/сут), после чего обследование повторяли в том же объеме. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни для сравнения несвязанных групп и критерия Вилкоксона для сравнения связанных групп.*

*Результаты. У животных, переживших стресс раннего периода жизни, флуоксетин не оказывал выраженного антидепрессантного действия. У данных животных в тесте Порсолта преобладало пассивное плавание, без изменения длительности иммобильности. При тестировании в открытом поле наблюдалось резкое повышение числа актов фризинга, что является показателем повышенного уровня тревожности у животных.*

*Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отдаленные последствия неонатального стресса могут быть связаны с изменением чувствительности к действию антидепрессантов или повышением риска развития нежелательных побочных реакций.*

**Ключевые слова:** стресс раннего периода жизни, депрессия, антидепрессанты, флуоксетин, крысы.

**Введение.** Отдаленные последствия нарушения перинатального развития весьма значительны и не только проявляются в период новорожденности и первые годы жизни, но и сохраняются в процессе онтогенеза. Экспериментальные модели на лабораторных животных используются для оценки механизмов и последствий перинатальных воздействий (недостаток питания, действие гормонов или токсичных веществ) в этиологии гипертонии, сахарного диабета, ожирения и изменения гипоталамико-надпочечниковой функции у потомства [1–5]. Широко распространены исследования, направленные на изучение предраспо-

ложенности организма к инсульту или устойчивости к стрессу после пренатального воздействия гипоксии, гормонов или лекарственных средств [6–8]. Так, установлена роль перинатальной гипоксии как фактора риска развития шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [1, 9–11]. В экспериментальном моделировании стресс раннего периода жизни (СРПЖ), включая пренатальный стресс, ранний послеродовый хендлинг и лишение матери, широко используется для воспроизведения некоторых основных компонентов депрессивного расстройства [12, 13]. При этом более выраженное негативное дол-

госрочное влияние на становление и развитие нервной системы животных оказывает стресс в неонатальном периоде развития в первые дни после рождения [14]. Нами выдвинута гипотеза о том, что воздействие пренатальных факторов может оказывать влияние на чувствительность половозрелого организма к действию химических веществ, в т.ч. лекарственных препаратов.

**Цель исследования.** Оценка влияния стресса раннего периода жизни на формирование индивидуальной чувствительности к действию антидепрессантов на примере флуоксетина.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах массой тела 200–220 г. Моделирование СРПЖ осуществляли путем ежедневного отделения детенышей от матери со 2-го по 15-й дни постнатального периода на 3 ч в условиях инкубатора. Крысята были отсажены от матерей и разделены по полу на 30-й день жизни. В дальнейшем из полученного потомства в эксперименте использовались только самцы. В возрасте 3 мес. проводили оценку фонового уровня тревожности, двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс в условиях теста открытого поля, теста вынужденного плавания (тест Порсолта) и теста «Потребление раствора сахарозы» (группы «СРПЖ» и «Контроль»).

Установка для проведения теста открытого поля представляла собой круглую арену диаметром 97 см с высотой стенок 42 см и диаметром отверстий в полу 2 см. При помещении крысы в установку в течение 3 мин регистрировали число пересеченных квадратов, число эпизодов груминга, фризинга и вертикальных стоек, норковый рефлекс.

При проведении теста Порсолта крысу помещали на 10 мин в сосуд, заполненный водой до отметки на высоте 30 см, температура воды составляла 24–25 °С. Фиксировали длительность активного плавания, пассивного плавания и иммобилизации.

В тесте «Потребление раствора сахарозы» крысам предъявляли две поилки: с раствором сахарозы (1 %) и водой. Спустя сутки оценивали объем выпитой жидкости из обеих поилок. Индекс предпочтения сахарозы расчи-

тывали по формуле  $V_c/(V_c+V_v) \times 100 \%$ , где  $V_c$  – объем выпитого раствора сахарозы,  $V_v$  – объем выпитой воды.

Затем в течение 14 дней крысам внутривенно вводили раствор флуоксетина (10 мг/кг/сут), после чего обследование повторяли в том же объеме (группы «СРПЖ+Ф» и «Ф»).

Все экспериментальные животные получены путем собственного воспроизводства в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ и содержались на стандартном рационе. Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ВОЗ, Женева, 1985) и «Правилами лабораторной практики» (приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft) (лиц. № АХХR004E642326FA). Для сравнения несвязанных групп применяли U-критерий Манна–Уитни, для сравнения связанных групп – критерий Вилкоксона. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** При тестировании в открытом поле у животных, подвергавшихся СРПЖ, выявлено статистически значимое повышение числа эпизодов фризинга и груминга по сравнению с контрольной группой, что является показателем повышения уровня тревожности. Кроме того, животные данной группы демонстрировали нарушение исследовательской активности, что выразилось в снижении количества вертикальных стоек по сравнению с контролем (Mann–Whitney U-Test:  $p=0,027$ ). При сравнении показателей двигательной активности не выявлено статистически значимых отличий между животными с нормальным течением неонатального периода и подвергавшимися неонатальному стрессу. Вместе с тем в тесте вынужденного плавания данные особи демонстрировали значительное повышение уровня депрессивности, о чем свидетельство-

вало увеличение длительности иммобильности и снижение времени активного плавания (Mann–Whitney U-Test:  $p=0,008$  и  $p=0,018$  соответственно).

При тестировании в открытом поле после двухнедельного введения раствора флуоксетина у животных в группе «СРПЖ+Ф» выявлено значительное снижение активно-поисковых компонентов поведения, таких как норковый рефлекс (в 2,3 раза) и двигательная активность (в 2,2 раза, Wilcoxon Matched Pairs Test:  $p<0,001$ ), по сравнению с результатами обследования до введения антидепрессанта. Наблюдаемые изменения могут быть связаны с процедурой повторного тестирования, так как данные показатели имели аналогичные изменения в группе контроля. Вместе с тем в данной опытной группе наблюдалось резкое повышение числа актов фризинга как по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы, группы «Ф», так и при сравнении с показателем, полученным до введения флуоксетина (Wilcoxon Matched Pairs

Test:  $p=0,001$ ; Mann–Whitney U-Test:  $p=0,002$ ), что свидетельствует о повышенном уровне тревожности у данных животных (табл. 1).

В тесте вынужденного плавания наблюдались различия между группами «СРПЖ+Ф» и «Ф» по основным регистрируемым показателям. После субхронического введения флуоксетина у особей с нормальным течением неонатального периода выявлено статистически значимое увеличение длительности активного плавания и снижение времени пассивного плавания и иммобильности (Mann–Whitney U-Test:  $p<0,02$ ). В то время как у животных, подвергавшихся СРПЖ, во время тестирования преобладало пассивное плавание ( $p=0,013$ ), а основной показатель антидепрессантной активности – время иммобильности – изменялся незначительно ( $p=0,052$ ).

Индекс предпочтения сахарозы у животных, подвергавшихся СРПЖ, не имел статистически значимых отличий при сравнении с контрольной группой и не изменялся при субхроническом введении флуоксетина.

Таблица 1

Table 1

### Влияние флуоксетина на показатели депрессивно-подобного поведения животных, подвергавшихся СРПЖ

#### Impacts of fluoxetine on depression-like behavior in rats exposed to early-life stress (ELS)

Показатель Parameter	Варианты исследования Procedures				
	СРПЖ ELS	Контроль Control	СРПЖ+Ф ELS+FLX	Ф FLX	Физиологический раствор Saline
Тест открытого поля Open field test					
Количество пересеченных квадратов Number of squares crossed	51 (45; 64)	54 (47,5; 64,5)	23 (15; 39)#	31,5 (22; 34,5)#	26,1 (16; 43,2)
Фризинг, ед. Freezing, units	1 (0,5; 2)*	0 (0; 1)	2 (2; 4)*#	1 (1; 2)	0 (0; 2)
Груминг, ед. Grooming, units	1 (1; 1,5)*	1 (0; 1)	0,5 (0; 1)	1 (0; 1,5)	1 (0; 1)
Вертикальные стойки, ед. Rearing, units	0 (1; 2)*	3,5 (1; 6)	0 (0; 1)	1 (0; 6,5)	1 (0; 4)
Обследование отверстий, ед. Foramina explored, units	9 (7; 12)	7,5 (6; 8)	4 (2,5; 6,5)#	3 (1,5; 3,5)#	4,5 (2; 7)#

Показатель Parameter	Варианты исследования Procedures				
	СРПЖ ELS	Контроль Control	СРПЖ+Ф ELS+FLX	Ф FLX	Физиологический раствор Saline
<b>Тест Порсолта Porsolt test</b>					
Активное плавание, с Active floating, s	154,1 (110,4; 167,1)*	182,2 (145,5; 207,8)	130,2 (126; 216,2)	213,9 (200,9; 237,6)*#	163,4 (115,8; 179,8)
Пассивное плавание, с Passive floating, sec.	58,2 (30,6; 74,9)	35,8 (20,1; 75,3)	98,8 (40,4; 61)*#	27,3 (17,9; 37,7)#	41,5 (28,4; 56,9)
Иммобильность, с Immobility, sec.	93 (80,8; 107,3)*	78,3 (46,8; 82,9)	77,6 (55,1; 110)	52,4 (42,1; 61,2)*#	89,5 (52,6; 96,7)
<b>Тест «Потребление раствора сахарозы» Sucrose consumption test</b>					
Индекс предпочтения сахарозы Sucrose preference index	88,7 (81,5; 96,3)	90,2 (76,8; 92,5)	82,7 (79,9; 89,9)	84,7 (82,7; 91,9)	86,1 (72,1; 92,3)

**Примечание.** \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем,  $p < 0,05$  (Mann–Whitney U-Test); # – статистически значимые различия по сравнению фоновым тестированием,  $p < 0,05$  (Wilcoxon Matched Pairs Test); \$ – статистически значимые различия по сравнению с группой «Ф»,  $p < 0,05$  (Mann–Whitney U-Test).

**Note.** \* – the differences are statistically significant compared to control,  $p < 0.05$  (Mann–Whitney U Test); # – differences are statistically significant compared to “background” testing,  $p < 0.05$  (Wilcoxon Matched Pairs Test); \$ – differences are statistically significant compared to “FLX” group,  $p < 0.05$  (Mann–Whitney U Test).

**Обсуждение.** Обследование животных до приема антидепрессанта позволило оценить и сравнить фоновый уровень тревожности у животных с нормальным течением неонатального периода и животных, переживших СРПЖ. Результаты проведенного сравнительного исследования показали, что СРПЖ вызывает изменение структуры поведения у белых крыс в половозрелом возрасте. При тестировании в открытом поле у данных животных наблюдалось снижение исследовательской активности и повышение уровня тревожности. Однократное помещение крыс в условия принудительного плавания в тесте Порсолта, оказывающее депрессогенное действие, позволило выявить различную реакцию на стресс у контрольных животных и особей, подвергавшихся СРПЖ. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными о том, что у взрослых животных, пере-

несших стресс в раннем периоде жизни, наблюдаются изменения в структуре поведения, характеризующиеся повышением тревожности и страха на фоне снижения двигательной, исследовательской и социальной активности [15–18].

При оценке эффективности классического представителя антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетина – в условиях моделирования стрессиндуцированного депрессивно-подобного состояния («поведенческого отчаяния») выявлены некоторые особенности его влияния на животных с нормальным течением неонатального периода и животных, переживших СРПЖ. В качестве группы сравнения была представлена группа белых крыс с нормальным течением неонатального периода, не получавших лечения флуоксетином. При повторном тестирова-

нии в открытом поле выявлены изменения в структуре поведения у животных всех исследуемых групп в виде снижения локомоторной и исследовательской активности, что являлось характерной особенностью повторного обследования в данном тесте [19]. В то же время обращает на себя внимание высокая тревожность у крыс, выявленная только в группе «СРПЖ+Ф». В тесте вынужденного плавания антидепрессантная активность флуоксетина проявлялась у животных в различной степени в зависимости от фонового уровня тревожности. Так, у особей с нормальным течением неонатального периода на фоне терапии флуоксетином наблюдалось повышение длительности активного плавания при уменьшении времени иммобильности и пассивного плавания, что является показателем выраженного антидепрессантного действия лекарственного препарата. Однако в группе крыс, подвергавшихся СРПЖ, флуоксетин не оказывал выраженного антидепрессантного эффекта, демонстрируя седативные свойства, проявляющиеся длительным пассивным плаванием. Данные литературы свидетельствуют о том, что в большинстве моделей тревоги и депрессии у грызунов флуоксетин обладает антидепрессантными свойствами [20], в то время как на фоне непредсказуемого хронического умеренного стресса может изменять вектор своего действия на анксиолитический [21].

СИОЗС являются наиболее часто назначаемыми средствами лечения депрессии [22, 23], однако механизмы, лежащие в основе действия антидепрессантов, до сих пор неясны. Несмотря на то что уровень серотонина быстро повышается после однократного приема препарата [24–26], терапевтический эффект СИОЗС достигается не менее чем через 2–4 нед. приема [27]. Такое противоречие между быстрым увеличением уровня серотонина и отсроченным началом действия антидепрессантов свидетельствует о необходимости структурных или функциональных изменений для реализации терапевтического эф-

фекта СИОЗС. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что альтернативным ключевым звеном в механизме антидепрессантного действия флуоксетина, наряду с моноаминергической регуляцией, является нейрогенез [28–31]. При этом эффекты флуоксетина на нейрогенез являются множественными: повышение пролиферации нервных стволовых клеток (NSC), стимуляция ветвления дендритов и созревания незрелых гранулярных клеток, повышение выживаемости молодых нейронов [28, 32–34]. Недавними исследованиями доказана зависимость эффективности флуоксетина от условий окружающей среды во время терапии, в частности оценено позитивное влияние обогащенной среды, как известно, оказывающей, стимулирующее действие на нейрогенез [35, 36]. В то же время исследованиями L. Santarelli показано, что блокада нейрогенеза при облучении, напротив, отменяет антидепрессивное действие флуоксетина [28]. В связи с этим мы предполагаем, что неоднозначный антидепрессантный эффект флуоксетина, наблюдаемый у животных, подвергавшихся СРПЖ, может быть связан со стрессиндуцированными нарушениями процессов гиппокампального нейрогенеза [37, 38].

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что последствия стресса в неонатальный период, в течение которого происходят основные процессы формирования и дифференцировки ЦНС, могут иметь отдаленные последствия в процессе онтогенеза, связанные с изменением чувствительности к действию лекарственных препаратов или увеличением риска развития нежелательных побочных реакций. Изучение процессов нейрогенеза как ключевого звена в изменении лекарственной чувствительности может являться важным шагом на пути к разработке персонализированного подхода в медицине, направленного на повышение эффективности лечения и предотвращение потенциальных вредных последствий.

*Финансирование осуществлялось за счет средств, выделяемых для выполнения государственного задания № 075-01357-20-02.*

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. *Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ватаева Л.А., Шишко Т.Т.* Отдаленные последствия воздействия гипоксии в перинатальный период развития на структурно-функциональные характеристики мозга у крыс. *Российский физиологический журнал*. 2011; 10: 1092–1100.
2. *Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A.* Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 825.
3. *Golan H.M., Huleihel M.* The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Dev. Sci.* 2006; 9 (4): 38–49.
4. *Nathanielsz P.W.* Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR J.* 2006; 47 (1): 73–82.
5. *Vehaskari V.M., Woods L.L.* Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2545–2556.
6. *Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M.* Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays.* 2003; 25: 212–220.
7. *Langley-Evans S.C.* Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2006; 65: 97–105.
8. *Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M.* Prenatal programming of human neurological function. *International Journal of Peptides.* 2011; Article ID 837596.
9. *Самсыгина Г.А.* Гипоксическое поражение центральной нервной системы у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение. *Педиатрия.* 1996; 5: 74–77.
10. *Barkley R.A.* Psychosocial treatments for attention deficit / hyperactivity disorder in children. *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63 (12): 36–43.
11. *Yoshimasu K., Barbaresi W.J., Colligan R.C., Killian J.M., Voigt R.G., Weaver A.L., Katusic S.K.* Gender, ADHD, and Reading Disability in a Population Based Birth Cohort. *Pediatrics.* 2010; 126 (4): 788–795.
12. *Liu Z.W., Yu Y., Lu C., Jiang N., Wang X.P., Xiao S.Y., Liu X.M.* Postweaning isolation rearing alters the adult social, sexual preference and mating behaviors of male CD-1 mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2019; 13: 21. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00021.
13. *Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 434–445.
14. *Fone K.C., Porkess M.V.* Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav.* 2008; 32: 1087–1102.
15. *Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Петрова М.М., Морозова Г.А., Малиновская Н.А., Герцог Г.Е.* Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина.* 2013; 1: 61–71.
16. *Marmendal M., Roman E., Eriksson C.J., Nylander I., Fahlke C.* Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring. *Dev. Psychobiol.* 2004; 45 (3): 140–152.
17. *McKinney W.T.* Overview of the past contributions of animal models and their changing place in psychiatry. *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* 2001; 6 (1): 68–78.
18. *Marco E.M., Valero M., de la Serna O., Aisa B., Borcel E., Ramirez M.J., Viveros M.P.* Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology.* 2013; 68: 223–231.
19. *Võikar V., Vasar E., Rauvala H.* Behavioral alterations induced by repeated testing in C57BL/6J and 129S2/Sv mice: implications for phenotyping screens. *Genes Brain Behav.* 2004; 3 (1): 27–38.
20. *Borsini F., Podhorna J., Marazziti D.* Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants. *Psychopharmacology.* 2002; 163 (2): 121–141.
21. *Farhan M., Haleem D.J.* Anxiolytic profile of fluoxetine as monitored following repeated administration in animal rat model of chronic mild stress. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2016; 24 (5): 571–578.
22. *Данилов Д.С.* От флуоксетина до эсциталопрама: сорокалетняя история селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина и их значение для клинической практики на современном этапе развития психофармакотерапии депрессий. *Дневник психиатра.* 2014; 2: 4–7.
23. *Millan M.J.* Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110: 135–370.

24. Anderson G.M., Barr C.S., Lindell S., Durham A.C., Shifrovich I., Higley J.D. Time course of the effects of the serotonin-selective reuptake inhibitor sertraline on central and peripheral serotonin neurochemistry in the rhesus monkey. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005; 178: 339–346.
25. Rutter J.J., Gundlach C., Auerbach S.B. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci. Lett.* 1994; 171: 183–186.
26. Kreiss D.S., Lucki I. Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 866–876.
27. Wong M.L., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 343–351.
28. Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003; 301: 805–809.
29. Kong H., Sha L.L., Fan Y., Xiao M., Ding J.H., Wu J., Hu G. Requirement of AQP4 for antidepressive efficiency of fluoxetine: implication in adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 1263–1276.
30. Mateus-Pinheiro A., Pinto L., Bessa J.M., Morais M., Alves N.D., Monteiro S., Patricio P., Almeida O.F., Sousa N. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3: e210.
31. Perera T.D., Dwork A.J., Keegan K.A., Thirumangalakudi L., Lipira C.M., Joyce N., Lange C., Higley J.D., Rosoklija G., Hen R. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One*. 2011; 6: e17600.
32. Encinas J.M., Vahtokari A., Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 8233–8238.
33. Wang J.W., David D.J., Monckton J.E., Battaglia F., Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J. Neurosci.* 2008; 28: 1374–1384.
34. Zhou Q.G., Lee D., Ro E., Suh H. Regional-specific effect of fluoxetine on rapidly dividing progenitors along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35572.
35. Alboni S., van Dijk R., Poggini S., Milior G., Perrotta M., Drenth T., Brunello N., Wolfer D.P., Limatola C., Amrein I., Cirulli F., Maggi L., Branchi I. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endo-phenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22: 552–561.
36. Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 339–351.
37. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 11032–11037.
38. McEwen B.S. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2003; 9: 149–154.

Поступила в редакцию 07.10.2020; принята 17.01.2021.

#### Автор

**Вокина Вера Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». 665827, Россия, Иркутская обл., г. Ангарск, 12А микрорайон, 3; e-mail: vokina.vera@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8165-8052>.

#### Образец цитирования

Вокина В.А. Влияние стресса раннего периода жизни на чувствительность организма к действию антидепрессантов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 123–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-123-132.

## IMPACT OF EARLY LIFE STRESS ON ANTI-DEPRESSANT SENSITIVITY

V.A. Vokina

East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research, Angarsk, Russia

Long-term consequences of impaired perinatal development are very significant. They appear during the neonatal period and in the first years of life, and persist during ontogenesis. There is little data on the impact of any prenatal factors on the sensitivity of a sexually mature organism to medications.

The aim of the study is to assess the impact of early life stress on the development of individual antidepressant sensitivity.

**Materials and Methods.** The authors conducted the experiments on sexually mature outbred male rats. To simulate the early life stress, a standard protocol was used. From the 2<sup>nd</sup> to 15<sup>th</sup> days of the postnatal period the pup rats were separated from their mother for 3 hours and kept in an incubator. The open-field test, Porsolt test and Sucrose consumption test were used to determine rat's anxiety level as well as motor, orientation and exploratory activity at puberty. Then, for 14 days, the rats were intragastrically administered with a fluoxetine solution (10 mg/kg/daily), followed by their full examination. Statistical analysis of results was performed using the Mann-Whitney U-test to compare unrelated groups and Wilcoxon's test to compare related groups.

**Results.** Fluoxetine did not have a pronounced antidepressant effect in animals that survived the early life stress. Such animals demonstrated passive floating during the Porsolt test, without any changes in immobility time. When testing in an open field, a sharp increase in the number of freezing behavior was observed, which was an indicator of an increased anxiety level in animals.

**Conclusion.** The results obtained indicate that the long-term effects of neonatal stress may be associated with a change in antidepressant sensitivity or an increase in development of unwanted adverse reactions.

**Keywords:** early life stress, depression, antidepressants, fluoxetine, rats.

This study was supported by state assignment № 075-01357-20-02.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**References**

1. Otellin V.A., Khozhay L.I., Vataeva L.A., Shishko T.T. Otdalennye posledstviya vozdeystviya gipoksii v perinatal'nyy period razvitiya na strukturno-funktsional'nye kharakteristiki mozga u kryss [Long-term effects of hypoxia exposure during the perinatal development on the structural and functional characteristics of brain in rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2011; 10: 1092–1100 (in Russian).
2. Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A. Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 825.
3. Golan H.M., Huleihel M. The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Dev. Sci.* 2006; 9 (4): 38–49.
4. Nathanielsz P.W. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR J.* 2006; 47 (1): 73–82.
5. Vehaskari V.M., Woods L.L. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2545–2556.
6. Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays.* 2003; 25: 212–220.
7. Langley-Evans S.C. Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2006; 65: 97–105.
8. Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M. Prenatal programming of human neurological function. *International Journal of Peptides.* 2011; Article ID 837596, 9 pages.
9. Samsygina G.A. Gipoksicheskoe porazhenie tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey: klinika, diagnostika, lechenie [Hypoxic damage to central nervous system in newborns: clinical picture, diagnosis, and treatment]. *Pediatriya.* 1996; 5: 74–77 (in Russian).
10. Barkley R.A. Psychosocial treatments for attention deficit / hyperactivity disorder in children. *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63 (12): 36–43.



11. Yoshimasu K., Barbaresi W.J., Colligan R.C., Killian J.M., Voigt R.G., Weaver A.L., Katusic S.K. Gender, ADHD, and Reading Disability in a Population Based Birth Cohort. *Pediatrics*. 2010; 126 (4): 788–795.
12. Liu Z.W., Yu Y., Lu C., Jiang N., Wang X.P., Xiao S.Y., Liu X.M. Postweaning isolation rearing alters the adult social, sexual preference and mating behaviors of male CD-1 mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2019; 13: 21. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00021.
13. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 434–445.
14. Fone K.C., Porkess M.V. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav.* 2008; 32: 1087–1102.
15. Yauzina N.A., Komleva Yu.K., Salmina A.B., Petrova M.M., Morozova G.A., Malinovskaya N.A., Gertsog G.E. Sovremennye eksperimental'nye modeli depressii [Modern experimental models of depression]. *Biomeditsina*. 2013; 1: 61–71 (in Russian).
16. Marmendal M., Roman E., Eriksson C.J., Nylander I., Fahlke C. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring. *Dev. Psychobiol.* 2004; 45 (3): 140–152.
17. McKinney W.T. Overview of the past contributions of animal models and their changing place in psychiatry. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. 2001; 6 (1): 68–78.
18. Marco E.M., Valero M., de la Serna O., Aisa B., Borcel E., Ramirez M.J., Viveros M.P. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*. 2013; 68: 223–231.
19. Võikar V., Vasar E., Rauvala H. Behavioral alterations induced by repeated testing in C57BL/6J and 129S2/Sv mice: implications for phenotyping screens. *Genes Brain Behav.* 2004; 3 (1): 27–38.
20. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants. *Psychopharmacology*. 2002; 163 (2): 121–141.
21. Farhan M., Haleem D.J. Anxiolytic profile of fluoxetine as monitored following repeated administration in animal rat model of chronic mild stress. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016; 24 (5): 571–578.
22. Danilov D.S. Ot fluoksetina do estsitaloprama: sorokaletnyaya istoriya selektivnykh ingibitorov obratnogo neyronal'nogo zakhvata serotoninina i ikh znachenie dlya klinicheskoy praktiki na sovremennom etape razvitiya psikhofarmakoterapii depressiy [From fluoxetine to escitalopram: a forty-year history of selective serotonin reuptake inhibitors and their importance for clinical practice at the present stage of psychopharmacotherapy for depression]. *Dnevnik psikhiatra*. 2014; 2: 4–7 (in Russian).
23. Millan M.J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110: 135–370.
24. Anderson G.M., Barr C.S., Lindell S., Durham A.C., Shifrovich I., Higley J.D. Time course of the effects of the serotonin-selective reuptake inhibitor sertraline on central and peripheral serotonin neurochemistry in the rhesus monkey. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005; 178: 339–346.
25. Rutter J.J., Gundlach C., Auerbach S.B. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci. Lett.* 1994; 171: 183–186.
26. Kreiss D.S., Lucki I. Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 866–876.
27. Wong M.L., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 343–351.
28. Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003; 301: 805–809.
29. Kong H., Sha L.L., Fan Y., Xiao M., Ding J.H., Wu J., Hu G. Requirement of AQP4 for antidepressive efficiency of fluoxetine: implication in adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 1263–1276.
30. Mateus-Pinheiro A., Pinto L., Bessa J.M., Morais M., Alves N.D., Monteiro S., Patrício P., Almeida O.F., Sousa N. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3: e210.
31. Perera T.D., Dwork A.J., Keegan K.A., Thirumangalakudi L., Lipira C.M., Joyce N., Lange C., Higley J.D., Rosoklija G., Hen R. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One*. 2011; 6: e17600.

32. Encinas J.M., Vaahtokari A., Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 8233–8238.
33. Wang J.W., David D.J., Monckton J.E., Battaglia F., Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J. Neurosci.* 2008; 28: 1374–1384.
34. Zhou Q.G., Lee D., Ro E., Suh H. Regional-specific effect of fluoxetine on rapidly dividing progenitors along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35572.
35. Alboni S., van Dijk R., Poggini S., Miliore G., Perrotta M., Drenth T., Brunello N., Wolfer D.P., Limatola C., Amrein I., Cirulli F., Maggi L., Branchi I. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endo-phenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22: 552–561.
36. Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 339–351.
37. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 11032–11037.
38. McEwen B.S. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2003; 9: 149–154.

Received 07 October 2020; accepted 17 January 2021.

#### Information about the author

**Vokina Vera Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Laboratory of Bio-modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research. 665827, Russia, Irkutsk region, Angarsk, 12A microdistrict, 3; e-mail: vokina.vera@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8165-8052>.

#### For citation

Vokina V.A. Vliyaniye stressa rannego perioda zhizni na chuvstvitel'nost' organizma k deystviyu anti-depressantov [Impact of early life stress on anti-depressant sensitivity]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 123–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-123-132 (in Russian).