

## Системное воздействие флуоксетина на морфофункциональный статус яичника мыши

Научный руководитель – Никишин Денис Александрович

Гусева А.А.<sup>1</sup>, Алешина Н.М.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия, *E-mail: zajkaanna2000@gmail.com*; 2 - Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Лаборатория нервных и нейроэндокринных регуляций, Москва, Россия, *E-mail: ninabugaychuk@mail.ru*

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) является классическим нейромедиатором, который, к тому же, принимает участие в регуляции репродуктивных процессов в яичниках у самок млекопитающих [2]. Основным источником 5-НТ в яичнике является его захват из внеклеточной среды с помощью транспортера Sert, активного в ооцитах [1]. Sert является специфической мишенью селективных ингибиторов обратного захвата 5-НТ (СИОЗС), используемых для лечения психических расстройств [2]. К таким веществам относятся, например, пароксетин и флуоксетин. Известно, что длительное получение мышами пароксетина приводит к подавлению экспрессии Cyp19a1 (ароматазы) в яичниках, снижению уровня 17 $\beta$ -эстрадиола, аномальному накоплению жира, устойчивости к инсулину и непереносимости глюкозы [3]. Целью данной работы было исследовать влияние ингибирования Sert флуоксетином на морфологию яичника и экспрессию в нем генов, участвующих в синтезе эстрогенов, и генов-маркеров функционального состояния яичника.

В исследовании была отработана модель системного воздействия флуоксетина в терапевтической дозировке (25 мг/кг) на мышах на сроке постнатального развития 7-14 dpp, на котором происходит первая волна фолликулогенеза и активный синтез эстрогенов. Значительное снижение концентрации серотонина в крови говорит об угнетении функции Sert и подтверждает работоспособность данной модели. Был проведен анализ экспрессии ферментов стероидогенеза Star, Cyp11a1, Cyp17a1, Cyp19a1 и маркеров зрелости яичника Ccnd1, Gdf9, Has2, Igfbp4, Ptgs2 методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Выявлено статистически значимое увеличение уровня экспрессии Cyp19a1, что должно привести к увеличению количества синтезируемых эстрогенов. Достоверных различий в экспрессии других генов не наблюдалось. При этом уровни экспрессии гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ в гипофизе не меняются, что исключает их влияние на повышение экспрессии Cyp19a1 в яичнике. Значимых изменений при анализе морфологических параметров овариальной ткани обнаружено не было.

Таким образом, на данной модели с участием неполовозрелых мышей было продемонстрировано, что ингибирование Sert в результате воздействия флуоксетина приводит к повышению экспрессии Cyp19a1 в яичнике.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-04-00303 и гранта Президента РФ МК-931.2020.4.

### Источники и литература

- 1) D. Nikishin, N. Alyoshina, M. Semenova, Y. Shmukler. Analysis of expression and functional activity of aromatic l-amino acid decarboxylase (ddc) and serotonin transporter (sert) as potential sources of serotonin in mouse ovary. International Journal of Molecular Sciences, 20(12):E3070, 2019.
- 2) F. Dubé and P. Amireault. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. Life Sciences, 2007, vol. 81, pp. 1627–1637.

- 3) W. Zha, H. T. B. Ho, T. Hu, M. F. Hebert, J. Wang. Serotonin transporter deficiency drives estrogen-dependent obesity and glucose intolerance. *Scientific Reports*, 7(1), 2017, doi:10.1038/s41598-017-01291-5 .