

## Изменения транскриптома и липидома в прелимбической коре мозга макак-резус под влиянием антидепрессанта флуоксетин

Научный руководитель – Храмеева Екатерина Евгеньевна

Бобровский Д.М.<sup>1</sup>, Ткачев А.И.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: daniilbobrovsky@gmail.com*; 2 - Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия, *E-mail: anna.tkachev@skolkovotech.ru*

Флуоксетин - один из наиболее часто применяемых антидепрессантов из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [1]. В том числе, была показана эффективность лечения флуоксетином детей и подростков [2,3]. В то же время, имеются данные о множестве нежелательных побочных эффектов флуоксетина при употреблении молодыми людьми, включая суицидальные мысли и поведение [4]. В связи с этим, изучение долговременных изменений в мозге при длительном употреблении данного антидепрессанта представляется чрезвычайно важным. Мы анализировали изменения экспрессии генов, а также содержания липидов под влиянием флуоксетина в прелимбической коре самцов макак-резус. Транскриптомные и липидомные данные были получены методами РНК-секвенирования (RNA-seq) и высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS), соответственно. Экспериментальная группа из 10 макак и контрольная группа из 11 макак получали флуоксетин или плацебо в течение двух лет, начиная с возраста в один год, и еще год до взятия образцов не получали лечение.

Наибольшие различия между образцами прелимбической коры экспериментальной и контрольной групп были выявлены в содержании липидов, и был идентифицирован ряд липидных классов, концентрация которых наиболее сильно изменяется при приеме флуоксетина. Кроме того, было обнаружено значимое, пусть и не сильное, изменение под влиянием флуоксетина экспрессии генов ферментов, участвующих в липидном метаболизме. Было также показано, что эффект флуоксетина на концентрацию многих липидов зависит от генотипа макак по гену моноаминоксидазы-А.

Анализ обогащения данных РНК-секвенирования по функциональной принадлежности выявил 87 групп генов по генной онтологии, чья экспрессия изменяется под влиянием флуоксетина. В экспериментальной группе повышена экспрессия генов, связанных с синаптической передачей, и понижена экспрессия остальных групп генов, в том числе отвечающих за иммунный ответ и апоптоз.

### Источники и литература

- 1) Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;9(5):567–578. doi:10.1517/17460441.2014.907790
- 2) Henry A, Kisicki MD, Varley C. Efficacy and safety of antidepressant drug treatment in children and adolescents. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1186–1193. doi:10.1038/mp.2011.150
- 3) Reddihough DS, Marraffa C, Mouti A, et al. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(16):1561–1569. doi:10.1001/jama.2019.14685

- 4) Vitiello B, Ordóñez AE. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(17):2273–2279. doi:10.1080/14656566.2016.1244530