

## КОРРЕКЦИЯ БОЛЕВОГО И АФФЕКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ КОМБИНАЦИЕЙ ФЛУОКСЕТИНА И БУСПИРОНА У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС

© И.П. Буткевич<sup>1</sup>, В.А. Михайленко<sup>1</sup>, Т.Н. Шимараева<sup>2</sup>, А.В. Кочубеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии наук, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

*Для цитирования:* Буткевич И.П., Михайленко В.А., Шимараева Т.Н., Кочубеев А.В. Коррекция болевого и аффективного поведения комбинацией флуоксетина и буспирона у пренатально стрессированных самок крыс // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 57–63. doi: 10.17816/PED9357-63

Поступила в редакцию: 15.05.2018

Принята к печати: 14.06.2018

Ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) флуоксетин не у каждого пациента, страдающего депрессией, вызывает улучшение состояния, более того, флуоксетин в период беременности нарушает нормальное развитие плода. Клинические данные, полученные на взрослых пациентах, свидетельствуют о том, что лечение депрессий комбинацией флуоксетина и агонистов 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора имеет более высокий терапевтический эффект по сравнению с эффектом одного флуоксетина. В представленной работе исследовали влияние повторного введения беременным самкам комбинации ингибитора обратного захвата 5-HT антидепрессанта флуоксетина и агониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора анксиолитика буспирона с целью коррекции неблагоприятных последствий пренатального стресса на болевое и аффективное поведение у женского потомства в препубертатный период развития. Обнаружено, что иммобилизационный стресс самок крыс в последнюю треть беременности (стресс самок крыс в период беременности используют в качестве модели депрессии у человека) вызвал у потомства усиление функциональной активности болевой системы, повышение уровня выраженности депрессивноподобного поведения. Повторное введение беременным самкам флуоксетина, буспирона или их комбинации улучшило у женского потомства исследованные показатели. Полученные результаты указывают на то, что повторное введение комбинации флуоксетина и буспирона стрессированным в период беременности самкам крыс нивелировало негативное влияние пренатального стресса у женского потомства. Более эффективное действие комбинации препаратов по сравнению с действием флуоксетина было установлено в болевой чувствительности к термическому раздражителю и в первой острой фазе формалинового теста. Нежелательных отклонений в исследованных типах поведения у самок крыс, подвергнутых в пренатальном периоде фармакологическому воздействию каждого из препаратов, выявлено не было.

**Ключевые слова:** пренатальный стресс; комбинация флуоксетина и буспирона; развитие; женское потомство; поведение; крыса.

## CORRECTION OF PAIN-RELATED AND AFFECTIVE BEHAVIOR BY COMBINATION OF FLUOXETINE AND BUSPIRONE IN PRENATALLY STRESSED RATS

© I.P. Butkevich<sup>1</sup>, V.A. Mikhailenko<sup>1</sup>, T.N. Shimaraeva<sup>2</sup>, A.V. Kochubeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

*For citation:* Butkevich IP, Mikhailenko VA, Shimaraeva TN, Kochubeev AV. Correction of pain-related and affective behavior by combination of fluoxetine and buspirone in prenatally stressed rats. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):57-63. doi: 10.17816/PED9357-63

Received: 15.05.2018

Accepted: 14.06.2018

The inhibitor of serotonin (5-HT) reuptake fluoxetine does not cause any improvement in every patient suffering from depression; moreover, fluoxetine during pregnancy disrupts the normal development of the fetus. Clinical observations in adult patients suggest that treatment of depression with a combination of fluoxetine and 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists has a higher therapeutic effect than the effect of a single fluoxetine. In the present study, the effect of chronic management of the combination of fluoxetine and a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist anxiolytic buspirone was examined in order to correct the adverse effects of prenatal stress on pain and affective behavior in the female offspring during the prepubertal period of development. It was found that the immobilization stress of rat dams in the last third of pregnancy (the stress of rat dams during pregnancy is used as a model of human depression) caused in the offspring the increased functional

activity of the pain system, an increase in the level of depressive-like behavior. Chronic administration to pregnant dams of fluoxetine, buspirone, or their combination has improved the characteristics under study in the female offspring. The results indicate that the chronic administration of a combination of fluoxetine and buspirone during the gestation of rat dams neutralized the negative effect of prenatal stress in female offspring. More effective action of the combination of the drugs compared with the action of fluoxetine was revealed in the pain sensitivity to thermal stimulus and in the first acute phase of pain behavior in the formalin test. Undesirable deviations in the investigated types of behavior in female rats subjected to pharmacological effects of each of the drugs during the prenatal period were not revealed.

**Keywords:** prenatal stress; combination of fluoxetine and buspirone; development; female offspring; behavior; rat.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Клинические данные, полученные на взрослых пациентах, свидетельствуют о том, что лечение депрессий комбинацией ингибитора обратного захвата серотонина (5-НТ) флуоксетина и агонистов серотонинергических рецепторов типа 1A (5-НТ1A-рецептор) имеет более высокий терапевтический эффект по сравнению с эффектом одного флуоксетина [13]. Действительно, флуоксетин не у каждого пациента, страдающего депрессией, вызывает улучшение состояния, более того, флуоксетин в период беременности нарушает нормальное развитие плода. Сообщается о деструктивном влиянии флуоксетина на развитие структур и функций мозга, что в дальнейшем онтогенезе проявляется в виде нервно-психических и соматических заболеваний [2, 7].

В лабораторных условиях стрессирование самок крыс в период беременности (пренатальный стресс) используют в качестве модели депрессии у человека. Пренатальный стресс снижает уровень серотонина (5-НТ), изменяет активность и плотность 5-НТ1A-рецепторов, нарушает механизм обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГНС), что приводит в дальнейшем к отклонениям разных типов адаптивного поведения [14]. Мишенью пренатального стресса является гиппокамп, его глюкокортикоидные и 5-НТ1A-рецепторы [12, 14].

Флуоксетин и буспирон оказывают свое действие через 5-НТ1A-рецепторы и ГНС [1, 10]. Широко распространенный в мозге млекопитающих 5-НТ1A-рецептор, через который 5-НТ осуществляет ключевую регуляторную функцию в процессах раннего развития, вовлечен в тревожно-депрессивное поведение и служит мишенью для транквилизаторов и антидепрессантов [11, 16], вовлечен в ноцицепцию [5], в ответы на стресс [8] и является главным рецептором в ауторегуляции 5-НТ-ергической системы мозга [1]. Тесные взаимоотношения между серотонинергической системой и стрессорной ГНС в процессах раннего развития представляют собой важный фактор, определяющий влияние пренатального стресса и действие антиде-

прессантов. Актуальным в настоящее время является вопрос о различиях во влиянии антидепрессантов во время беременности на развитие разнополого потомства [7]. Принимая во внимание вышеизложенное, мы впервые предприняли попытку использовать на стрессированных в период беременности крысах комбинацию антидепрессанта флуоксетина и агониста 5-НТ1A анксиолитика буспирона с целью исследовать влияние такой комбинации на адаптивное поведение женского потомства. Целью работы было систематическое исследование влияний повторного введения комбинации флуоксетина и буспирона крысам в период беременности на болевую чувствительность и воспалительный болевой ответ, уровень тревожности, депрессивноподобное поведение у женского потомства.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Беременные самки крыс со второй недели беременности подвергались ежедневному фармакологическому воздействию, а в последнюю неделю беременности — иммобилизационному стрессу дважды в сутки в течение часа. Беременные самки, получавшие внутривбрюшинное введение препаратов и испытывавшие стресс, были подразделены на группы: 1) физиологический раствор 1 мл; 2) флуоксетин (Sigma, 10 мг/кг); 3) буспирон (Sigma, 3,5 мг/кг); 4) комбинация флуоксетина и буспирона и 5) не подвергнутые каким-либо воздействиям. Все животные содержались в виварии лаборатории в стандартных условиях. На следующие сутки после рождения потомства в каждом помете оставляли не более 8 крысят. В работе были использованы только самки. В каждой группе животных исследовали не менее 10–12 животных. Начиная с 25-дневного возраста у самок изучали поведение в батарее тестов. В тесте горячей пластины (55 °С) регистрировали латентный период реакции отряхивания задней конечности (с) в ответ на термический раздражитель. В формалиновом тесте в течение 60 минут регистрировали в первую острую и вторую тоническую фазы ответа продолжительность реакции вылизывания инъецированной формалином конечности (1,0 мкл

2,5 % раствора формалина в подошву левой задней конечности), показатель, характеризующий интенсивность воспалительного болевого ответа. В приподнятом крестообразном лабиринте регистрировали в течение пяти минут время пребывания в открытых рукавах, число реакций свешивания с открытых рукавов. В тесте принудительного плавания в течение пяти минут регистрировали время пребывания крысы в неподвижном состоянии (время иммобильности — показатель депрессивноподобного поведения). Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и критерия Стьюдента и дисперсионного анализа с применением пакета программ SPSS Inc. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка. Принятый уровень значимости составлял 5 %. Работа проведена на крысах линии Вистар из ЦКП Биокolleкция ИФ РАН, поддержанной Программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций. Протоколы опытов утверждены комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

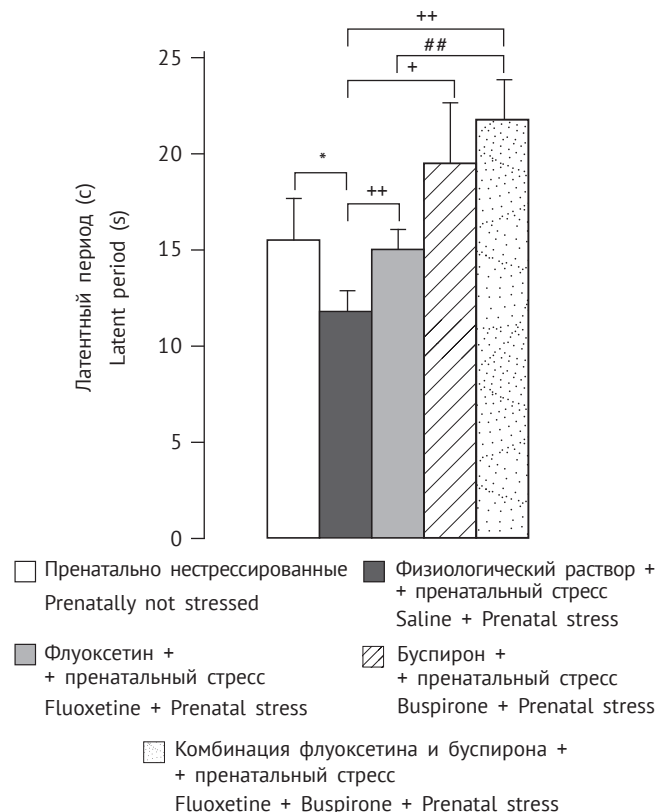
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пренатальный стресс уменьшил латентный период в тесте горячей пластины по сравнению с подобным показателем у пренатально не стрессированных крыс ( $p = 0,046$ ). Пренатальное введение флуоксетина ( $p = 0,01$ ), буспилона ( $p = 0,02$ ) и их комбинации ( $p < 0,001$ ) увеличило латентный период по сравнению с этим показателем у пренатально стрессированных с физиологическим раствором. Комбинация препаратов вызвала достоверно более высокий латентный период по сравнению с флуоксетином ( $p = 0,0012$ ) (рис. 1).

В формалиновом тесте пренатальный стресс увеличил продолжительность реакции вылизывания в первую острую ( $p < 0,001$ ) и вторую тоническую ( $p = 0,0046$ ) фазы болевого ответа по сравнению со сравниваемыми показателями у пренатально не стрессированных крыс.

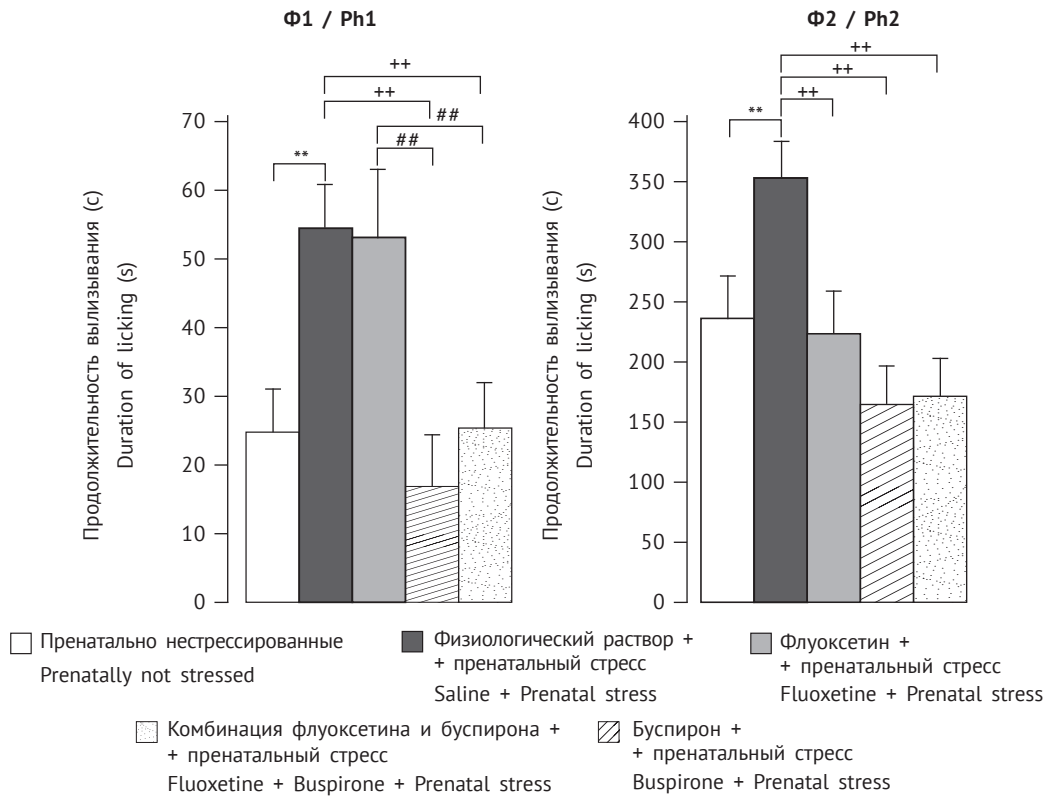
Пренатальное введение буспилона и комбинации препаратов уменьшило продолжительность вылизывания в первую и во вторую фазы ответа ( $p < 0,001$  во всех случаях). Флуоксетин уменьшил этот показатель только во вторую фазу ( $p = 0,0036$ ), не изменив его в первую, поэтому в острой фазе показатель воспалительной болевой реакции у крыс с пренатальным флуоксетином был достоверно выше, чем у крыс с пренатальным буспилоном ( $p = 0,029$ ) и комбинацией препаратов ( $p = 0,0056$ ) (рис. 2).

Пренатальный стресс достоверно не изменил время пребывания в открытых рукавах и число свешиваний с открытых рукавов — показатели уровня тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта — по сравнению с этими показателями у пренатально не стрессированных крыс. Во влиянии каждого из препаратов не было обнаружено достоверных различий со сравниваемыми показателями у пренатально стрессированных с пренатальным введением физиологического раствора (табл. 1). В тесте принудительного пла-



**Рис. 1.** Влияние инъекций флуоксетина, буспилона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на латентный период в тесте горячей пластины у женского потомства в препубертатный период развития: \* $p < 0,05$  — между пренатально стрессированными с введением физиологического раствора и пренатально не стрессированными; + $p < 0,05$ , ++ $p < 0,01$  — между пренатально стрессированными с введением препаратов и пренатально стрессированными с введением физиологического раствора; ## $p < 0,01$  — между флуоксетином + пренатальный стресс и комбинацией флуоксетина и буспилона + пренатальный стресс

**Fig. 1.** Effect of injections of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on the latent period in the hot plate test in female offspring during prepubertal period of development: \* $p < 0.05$  — prenatally stressed with saline vs prenatally not stressed, + $p < 0.05$ , ++ $p < 0.01$  — prenatally stressed with the preparations vs prenatally stressed with saline, ## $p < 0.01$  — fluoxetine + prenatal stress vs combination of fluoxetine and buspirone + prenatal stress



**Рис. 2.** Влияние инъекций флуоксетина, буспирона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на продолжительность вылизывания в первую острую (Ф1) и вторую тоническую (Ф2) фазы формалинового теста у женского потомства в препубертатный период развития: \*\* $p < 0,01$  – между пренатально стрессированными с введением физиологического раствора и пренатально не стрессированными; \*\* $p < 0,01$  – между пренатально стрессированными с введением препаратов и пренатально стрессированными с введением физиологического раствора; \*\* $p < 0,01$  – между флуоксетин + пренатальный стресс и комбинацией флуоксетина и буспирона + пренатальный стресс и между буспирон + пренатальный стресс

**Fig. 2.** Effect of of injections of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on the duration of licking behavior in the first acute (Ph1) and second tonic (Ph2) phases of the formalin test in the female offspring during prepubertal period of development: \*\* $p < 0.01$  – prenatally stressed with saline vs prenatally not stressed, \*\* $p < 0.01$  – prenatally stressed with the preparations vs prenatally stressed with saline, \*\* $p < 0.01$  – fluoxetine + prenatal stress vs combination of fluoxetine and buspirone + prenatal stress and vs buspirone + prenatal stress

Таблица 1 (Table 1)

Влияние инъекций флуоксетина, буспирона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на показатели уровня тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у женского потомства в препубертатный период развития

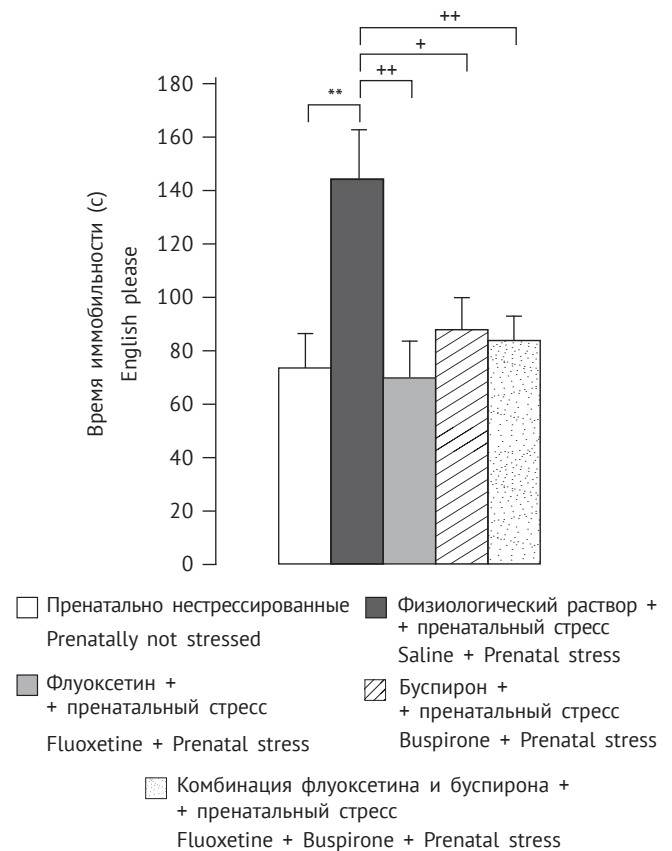
Effect of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on anxiety level indicators in the test of the elevated plus maze in female offspring during the prepubertal period of development

Показатели уровня тревожности / Anxiety level indicators	Пренатально не стрессированные / Prenatally not stressed	Пренатально стрессированные / Prenatally stressed			
		Физиологический раствор / Saline	Флуоксетин / Fluoxetine	Буспирон / Buspirone	Флуоксетин + буспирон / Fluoxetine + buspirone
Время пребывания в открытых рукавах (с) / Time in open arms (s)	28,8 ± 7,6	15,5 ± 3,5	23,8 ± 5,1	27,2 ± 2,7	24,8 ± 4,6
Число свешиваний / Number of hangings	6,2 ± 0,7	3,9 ± 0,9	4,9 ± 1,9	5,9 ± 0,8	5,8 ± 0,6

вания пренатальный стресс достоверно увеличил время иммобильности по сравнению с этим показателем у пренатально не стрессированных крыс ( $p = 0,008$ ). Пренатальное введение флуоксетина, буспилона и их комбинации уменьшило этот показатель ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,02$ ,  $p = 0,006$  соответственно) по сравнению с контрольным значением, приведя уровень выраженности депрессивноподобного поведения к норме (рис. 3).

Представленные новые данные свидетельствуют о том, что хроническое введение комбинации флуоксетина и буспилона беременным стрессированным самкам крыс улучшало показатели болевой чувствительности, воспалительного болевого ответа, уровня выраженности депрессивноподобного поведения у потомства женского пола. Более эффективное действие комбинации препаратов по сравнению с действием флуоксетина было установлено в первой острой фазе формалинового теста. Обнаружено, что хроническое введение флуоксетина, буспилона, как и их комбинации, самкам крыс во время беременности не вызвало негативных отклонений в характеристиках исследованных типов поведения у потомства.

Данные об усилении воспалительного пролонгированного болевого ответа в формалиновом тесте у пренатально стрессированных крыс и о протективном пренатальном действии буспилона подтверждают наши ранее опубликованные данные, полученные на пренатально стрессированных крысах других возрастных периодов развития (ювенильный и взрослый) [3, 4]. Интересно обратить внимание на тот факт, что только флуоксетин по-разному показал себя в первой острой и второй тонической фазах ответа на воспалительный агент: не снизил продолжительность вылизывания, увеличенную пренатальным стрессом, в первой фазе формалинового теста, являющейся ответом на инъекцию, тогда как во второй, тонической фазе, являющейся ответом на развивающийся процесс воспаления в инъекционной лапе, достоверно снизил этот болевой показатель, доведя его до уровня, характерного для уровня пренатально не стрессированных особей. Буспирон, как и комбинация флуоксетина и буспилона, нивелировал последствия пренатального стресса и в первой, и во второй фазах формалинового теста, нормализовав эти показатели. В клинических исследованиях по влиянию флуоксетина на острую и постоперационную боль однозначный ответ не получен [15]. Вопрос о возможном антиноцицептивном влиянии антидепрессантов интенсивно обсуждается. Пренатальный стресс, как и используемые нами препараты, может изменить активность нисходящей из ядер



**Рис. 3.** Влияние инъекций флуоксетина, буспилона и комбинации этих препаратов самкам крыс во время беременности на время иммобильности в тесте принудительного плавания у женского потомства в препубертатный период развития: \*\* $p < 0,01$  – между пренатально стрессированными с введением физиологического раствора и пренатально не стрессированными; + $p < 0,05$ , ++ $p < 0,01$  – между пренатально стрессированными с введением препаратов и пренатально стрессированными с введением физиологического раствора

**Fig. 3.** Effect of injections of fluoxetine, buspirone and a combination of these preparations to rat dams during pregnancy on the immobility time in the forced swim test in the female offspring during prepubertal period of development: \*\* $p < 0.01$  – prenatally stressed with saline vs prenatally not stressed, + $p < 0.05$ , ++ $p < 0.01$  – prenatally stressed with the preparations vs prenatally stressed with saline

шва моноаминергической системы, регулирующей болевые сигналы на уровне спинного мозга [17]. Морфофункциональные связи ядер шва, гиппокампа, гипоталамуса и фронтальной коры обуславливают вовлечение нисходящей моноаминергической системы в тревожно-депрессивное поведение [9]. Пренатальный стресс нарушает регуляцию обратной связи в ГНС и функцию 5-НТ1А-рецепторов. По данным литературы, хронические антидепрессанты стимулируют экспрессию кортикостероидных рецепторов и усиливают механизм обратной связи. Полагают, что одним из механизмов реа-

лизации антидепрессивного действия флуоксетина и бупропиона является десенситизация 5-HT<sub>1A</sub> пресинаптических ауторецепторов и усиление активности постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в результате повышения общего содержания серотонина в синапсах мозга [6].

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что хроническое введение комбинации флуоксетина и бупропиона стрессированным в период беременности самкам крыс нивелировало негативное влияние пренатального стресса у женского потомства. Более эффективное действие комбинации препаратов по сравнению с действием флуоксетина было выявлено в болевой чувствительности в тесте горячей пластины и в первой острой фазе болевого поведения в формалиновом тесте.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 17-04-00214а.

## ЛИТЕРАТУРА

- Albert PR, Francois BL. Modifying 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Gene Expression as a New Target for Antidepressant Therapy. *Front Neurosci.* 2010;4:35. doi: 10.3389/fnins.2010.00035.
- Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience.* 2017;342:212-231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.037.
- Butkevich IP, Mikhailenko VA, Vershinina EA, et al. Bupropion before prenatal stress protects against adverse effects of stress on emotional and inflammatory pain-related behaviors in infant rats: age and sex differences. *Brain Res.* 2011;1419:76-84. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.068.
- Butkevich I, Mikhailenko V, Vershinina E, et al. Maternal bupropion protects against the adverse effects of in utero stress on emotional and pain-related behaviors in offspring. *Physiol Behav.* 2011;102(2): 137-142. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.10.023.
- Colpaert FC. 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation: new molecular and neuroadaptive mechanisms of pain relief. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(1):40-47.
- Eyre H, Siddarth P, Cyr N, et al. Comparing the Immune-Genomic Effects of Vilazodone and Paroxetine in Late-Life Depression: A Pilot Study. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50(6):256-263. doi: 10.1055/s-0043-107033.
- Glover ME, Clinton SM. Of rodents and humans: A comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical research. *Int J Dev Neurosci.* 2016;51:50-72. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2016.04.008.
- Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:173-192. doi: 10.1016/j.neurobiorev.2013.11.009.
- Muzerelle A, Scotto-Lomassese S, Bernard JF, et al. Conditional anterograde tracing reveals distinct targeting of individual serotonin cell groups (B5-B9) to the forebrain and brainstem. *Brain Struct Funct.* 2016;221(1): 535-561. doi: 10.1007/s00429-014-0924-4.
- Pawluski JL, Rayen I, Niessen NA, et al. Developmental fluoxetine exposure differentially alters central and peripheral measures of the HPA system in adolescent male and female offspring. *Neuroscience.* 2012;220:131-141. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.06.034.
- Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, et al. 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron.* 2010;65(1):40-52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.003.
- Van den Hove DL, Lauder JM, Scheepens A, et al. Prenatal stress in the rat alters 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in the ventral hippocampus. *Brain Res.* 2006;1090(1): 29-34. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.057.
- Wang SM, Han C, Lee SJ, et al. Vilazodone for the Treatment of Depression: An Update. *Chonnam Med J.* 2016;52(2):91-100. doi: 10.4068/cmj.2016.52.2.91.
- Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress.* 2017;6:3-13. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.08.004.
- Wong K, Phelan R, Kalso E, et al. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology.* 2014;121(3):591-608. doi: 10.1097/ALN.0000000000000307.
- Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain.* 2017;10(1):28. doi: 10.1186/s13041-017-0306-y.
- Zhuo M. Descending facilitation. *Mol Pain.* 2017;13:1744806917699212. doi: 10.1177/1744806917699212.

### ◆ Информация об авторах

Ирина Павловна Буткевич — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, доцент, лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: irinabutkevich@yandex.ru.

### ◆ Information about the authors

Irina P. Butkevich — Dr. Sci., Project Leader, Lab. of Ontogeny of Nervous System. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinabutkevich@yandex.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Виктор Анатольевич Михайленко* – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru.

*Татьяна Николаевна Шимараева* – канд. биол. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 3706381@mail.ru.

*Андрей Викторович Кочубеев* – канд. биол. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: AndreyKo4@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

*Viktor A. Mikhaylenko* – PhD, Senior Researcher. Lab. of Ontogeny of Nervous System. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru.

*Tatyana N. Shimarayeva* – PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 3706381@mail.ru.

*Andrei V. Kochubeev* – PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: AndreyKo4@mail.ru.