

8-ОН-DPAT МОДУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 1A/2A ПОДТИПОВ И РЕЦЕПТОРА 17 β -ЭСТРАДИОЛА У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА

Ю. О. Федотова, Н. А. Платонова, Н. С. Сапронов¹

Целью настоящей работы являлась оценка влияния хронического введения агониста 5-HT_{1A} рецепторов 8-ОН-DPAT (0,05 мг/кг подкожно) и антагониста 5-HT_{1A} рецепторов NAN-190 (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно), введенных изолированно или в комбинации с 17 β -эстрадиолом (0,5 мкг на животное, внутримышечно), в течение 14 дней на депрессивное поведение и уровень экспрессии генов серотониновых рецепторов 1A и 2A подтипов, а также рецептора 17 β -эстрадиола в гиппокампе взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок. Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта. Уровень экспрессии генов определяли с помощью полуквантитативного метода ОТ-ПЦР. Установлено, что 17 β -эстрадиол оказывает умеренный антидепрессивный эффект у ОЭ крыс. Хроническое введение 8-ОН-DPAT приводило к выраженному антидепрессивному эффекту у ОЭ крыс. При хроническом введении 8-ОН-DPAT в сочетании с 17 β -эстрадиолом ОЭ самкам антидепрессивное действие обоих веществ усиливалось. Антидепрессивный эффект 8-ОН-DPAT у ОЭ крыс коррелировал с повышением уровня экспрессии генов серотониновых рецепторов 1A и 2A подтипов при одновременном снижении экспрессии гена рецептора 17 β -эстрадиола в гиппокампе. Полученные данные свидетельствуют о взаимодействии овариальной гормональной системы и серотонинергической системы мозга в механизмах депрессии.

Ключевые слова: 8-ОН-DPAT, NAN-190, овариоэктомия, депрессия, ОТ-ПЦР, серотониновые рецепторы 1A/2A подтипов, эстрогены

ВВЕДЕНИЕ

Одним из патофизиологических механизмов депрессии является снижение чувствительности, связывающей способности и количества β -адренорецепторов, серотониновых рецепторов 1A и 2A подтипов в головном мозге [9]. Отмечено, что наиболее существенные изменения при депрессии происходят в гиппокампе — структуре головного мозга, которая по мнению ряда авторов принимает участие в развитии нервно-психических заболеваний, связанных с нарушением эмоциональной сферы поведения [6, 7, 10].

С другой стороны, хорошо известно, что эстрогены оказывают многогранное влияние на серотонинергическую систему мозга, а также вовлекаются в механизмы развития аффективных расстройств и депрессии [2]. Показано, что в климактерический период, после беременности, при гипозестрогении и в определенные периоды менструального цикла повышается частота случаев депрессии и биполярных расстройств [2, 8]. Учитывая столь тесное взаимодействие между овариальной гормональной и серотонинергической нейромедиаторной системами представляет интерес оценить роль серотониновых рецепторов 1A подтипа в депрес-

сивном поведении и экспрессии генов серотониновых рецепторов 1A подтипа (5-HT_{1A}) и серотониновых рецепторов 2A подтипа (5-HT_{2A}), а также гена рецептора 17 β -эстрадиола (17 β -E₂) в условиях дефицита эстрогенов.

Целью настоящей работы являлась оценка влияния хронического введения агониста 5-HT_{1A} рецепторов — 8-ОН-DPAT и антагониста 5-HT_{1A} рецепторов — NAN-190, введенных изолированно или в комбинации с 17 β -эстрадиолом, в течение 14 дней на депрессивное поведение и экспрессию генов серотониновых рецепторов и рецептора 17 β -эстрадиола в гиппокампе взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 80 белых половозрелых крысах-самках линии Вистар массой 180 – 200 г, полученных из питомника Рапполово. Животных содержали при естественном освещении и максимальной стандартизации температурного и пищевого режимов со свободным доступом к еде и воде. Все исследования проводили в первой половине дня (9 – 12 ч). Животные были разделены на следующие группы: 1 — интактные самки, получавшие физиологический раствор (контроль 1); 2 — интактные самки, получавшие 8-ОН-DPAT (“Sigma”, Германия) (0,05 мг/кг подкожно) в течение 14 дней; 3 — интактные самки, получав-

¹ Отдел нейрофармакологии им. С. В. Аничкова (руководитель — член-корр. РАМН Н. С. Сапронов) Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

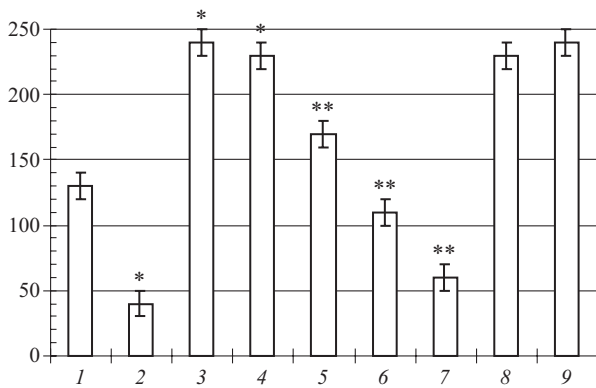


Рис. 1. Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на депрессивное поведение в тесте Порсолта у intactных и овариоэктомированных крыс-самок.

Здесь и на рис. 3: по оси абсцисс — группы животных: 1 — intactные крысы (контроль 1), 2 — intactные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 — intactные крысы + NAN-190, 4 — ОЭ крысы (контроль 2), 5 — ОЭ крысы + 17 β -эстрадиол, 6 — ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 — ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17 β -эстрадиол, 8 — ОЭ крысы + NAN-190, 9 — ОЭ крысы + NAN-190 + 17 β -эстрадиол. По оси ординат — время неподвижности, с. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем 1, ** — с контролем 2.

шие NAN-190 (“Sigma”, Германия) (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) в течение 14 дней; 4 — ОЭ самки, получавшие масляный растворитель, внутримышечно (контроль 2); 5 — ОЭ самки, получавшие стандартную дозу эстрадиола (“Sigma”, Германия) (0,5 мкг на животное, внутримышечно) ежедневно в течение 14 дней, через 2 нед после операции удаления яичников; 6 — ОЭ самки, получавшие ежедневно 8-ОН-DPAT в течение 14 дней, через 2 нед после операции; 7 — ОЭ самки, получавшие ежедневно 8-ОН-DPAT в течение 14 дней, через 2 нед после операции, в комбинации с эстрадиолом в той же дозе, которую вводили ОЭ самкам; 8 — ОЭ самки, получавшие ежедневно NAN-190 в течение 14 дней, через 2 нед после операции; 9 — ОЭ самки, получавшие ежедневно NAN-190 в течение 14 дней, через 2 нед после кастрации, в комбинации с эстрадиолом в той же дозе, которую вводили ОЭ самкам. Для моделирования депрессии использовали самок, находящихся в фазе диэструса, поскольку это физиологическое состояние характеризуется сбалансированностью гормонального фона. Удаление яичников осуществляли согласно общепринятой методике [1]. Эффективность действия экзогенного введения эстрадиола у ОЭ самок, а также определения фаз овариального цикла у крыс оценивали по влагиальным мазкам.

Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта [3]. Характер экспрессии 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А}, 17 β -Е₂-рецепторов в гиппокампе определяли после завершения поведенческого эксперимента. Животных декапитировали и выделяли гиппокамп. Для амплификации последовательностей, кодирующих 5-НТ_{1А}-рецептор, использовали: прямой праймер

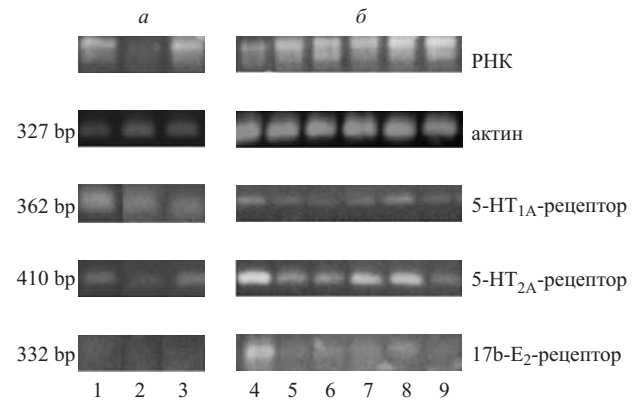


Рис. 2. Электрофореграммы тотальной РНК и ОТ-ПЦР-продуктов мРНК β -актина, мРНК-5-НТ_{1А} рецептора, мРНК-5-НТ_{2А} рецептора и мРНК-17 β -Е₂-рецептора в 1% агаровом геле после окрашивания бромистым этидием в гиппокампе у intactных (а) и овариоэктомированных, ОЭ (б) самок на фоне хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 в тесте Порсолта.

Слева электрофореграммы указаны размеры продуктов амплификации. Плотность β -актин бендов показывает равную загрузку кДНК на ПЦР. а: 1 — intactные крысы (контроль 1), 2 — intactные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 — intactные крысы + NAN-190. б: 4 — ОЭ крысы (контроль 2), 5 — ОЭ крысы + 17 β -эстрадиол, 6 — ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 — ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17 β -эстрадиол, 8 — ОЭ крысы + NAN-190, 9 — ОЭ крысы + NAN-190 + 17 β -эстрадиол.

5'-⁹⁰¹TCCAAAGAGCACCTTCCTCTG⁹²¹-3' и обратный праймер 5'-¹²⁶²CGGCAGAACTTGCACCTTGATT¹²⁴²-3' (подобраны по последовательности Genbank Ac. N NM 012585, Rattus norvegicus 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A(Htr1a), mRNA, 1269 bp). Длина ПЦР-продукта для 5-НТ_{1А} рецептора составляла 362 п.н. Для амплификации последовательностей, кодирующих 5-НТ_{2А} рецептор, применяли: прямой праймер 5'-¹⁰¹⁵AGCCGCTTCAACTCCAGAA¹⁰³³-3' и обратный праймер 5'-¹⁴⁰⁵TTTGTCTCATTTGCTGATGGA¹⁴²⁴-3' [4]. Длина ПЦР-продукта для 5-НТ_{2А}-рецептора составляла 410 п.н. Для амплификации последовательностей, кодирующих 17 β -Е₂-рецептор, использовали: прямой праймер 5'-¹³³⁷CAAGCTCATTTTCGCTCCC¹³⁵⁵-3', обратный праймер 5'-¹⁶⁶⁸AAAGAAGCATCAGGAGGTTGG¹⁶⁴⁸-3' (подобраны по последовательности Genbank Ac. N RNU57439, Rattus norvegicus estrogen receptor beta mRNA, 2555 bp). Длина ПЦР-продукта для Erb составляла 332 п.н. Тотальную РНК выделяли из ~25–30 мг ткани с помощью QuickPrep Total RNA Extraction kitTM (AmershamPharmaciaBiotech, UK Limited) в соответствии с протоколом производителя. Относительное содержание РНК определяли спектрофотометрически. Полученные препараты не содержали примесей ДНК, продуктов деградации РНК и характеризовались отношением A260/280 \approx 1,8. Обратную транскрипцию (ОТ) проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкг полирибосомной РНК, 200 ед. РНК-зависимой ДНК-полимеразы (M-Mlv об-

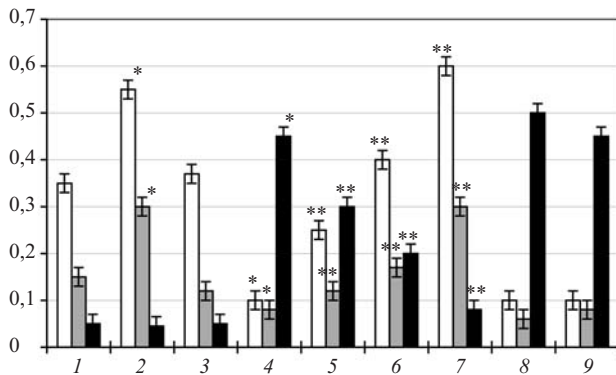


Рис. 3. Влияние хронического введения 8-OH-DPAT или NAN-190 на экспрессию генов 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 17β-E₂-рецепторов в гиппокампе у интактных и овариэктомированных крыс-самок в тесте Порсолта.

По оси ординат — относительные единицы — плотность бендов ОТ-ПЦР-продуктов, отнесенная к плотности 28S зоны соответствующей РНК. Столбики: светлый — 5-HT_{1A} рецептор, серый — 5-HT_{2A} рецептор, черный — 17β-E₂-рецептор. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

рагная транскриптаза, 200 Ед/мкл, АмплиСенс, Россия), 1 мкМ random-прайма (АмплиСенс, Россия), эквимлярную смесь четырех dNTP по 500 мкМ каждого (“Promega”, США), 5×OT-буфер. Реакцию проводили в течение 1 ч при 37 °С. Предварительно РНК и праймер прогревали при 70 °С в течение 5 мин. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в 30 мкл смеси, содержащей 1 мкл синтезированной кДНК, 1,5 ед. рекомбинантной Дия Таq-полимеразы (5 Ед/мкл, АмплиСенс, Россия), 1,5 мМ MgCl₂, эквимлярную смесь четырех dNTP по 200 мкмоль каждого, 6 мкл 5-кратного ПЦР-буфера (АмплиСенс, Россия) и по 0,5 мкМ специфических праймеров (Синтол, Россия). Начальную денатурацию проводили при 94 °С в течение 5 мин, синтез состоял из 30 циклов, включавших этапы денатурации (94 °С, 1 мин), отжига (60 °С для 5-HT_{1A} рецептора составляла, 55 °С для 5-HT_{2A} рецептора составляла, 1 мин) и элонгации (72 °С, 1 мин). Заключительный цикл элонгации длился 7 мин. Протокол амплификации для 17β-E₂-рецептора: начальная денатурация при 94 °С в течение 5 мин, 35 циклов: 94 °С 1 мин, 53 °С 1 мин, 68 °С 1 мин, последний цикл элонгации 7 мин 68 °С. В качестве контроля синтезированных кДНК проводили ПЦР с праймерами к β-актину. Были использованы следующие праймеры: прямой — 5'-GAAGATCCT-GACCGAGCGTG-3' и обратный -5'-AGCACTGTGT-TGGCATAAGAG-3'. Длина ПЦР-продукта составляла 327 п.н. Электрофоретический анализ ПЦР продуктов проводили в 1 % агарозном геле. В качестве маркеров использовали ДНК-маркеры фирмы Сибэнзим (от 1000 п.н. до 100 п.н., отличающиеся друг от друга на 100 п.н.). Определение относительного содержания ЦП-мРНК: ПЦР-продукты подвергали электрофорезу в 1 % агарозном геле, гели окрашивали бромистым

этидием, цифровые фотографии геля денситометрировали с помощью программы Scion Image и результаты выражали как отношение количества образовавшегося ПЦР-продукта данной мРНК к количеству (плотности) 28S зоны 1 мкг РНК, загруженного в гель.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью ANOVA-test и t-test при $p < 0,05$ с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте Порсолта установлено, что хроническое введение агониста 5-HT_{1A} рецепторов — 8-OH-DPAT интактным самкам (группа 2) приводило к достоверному снижению времени неподвижности ($p < 0,05$), тогда как хроническое введение антагониста 5-HT_{1A} рецепторов NAN-190 (группа 3) достоверно увеличивало время неподвижности по сравнению с интактными крысами (контроль 1), рис. 1. В условиях дефицита эстрогенов у самок (группа 4) наблюдалось значительное повышение времени неподвижности по сравнению с интактными крысами (контроль 1). На фоне заместительной гормональной терапии 17β-эстрадиолом у ОЭ крыс (группа 5) отмечалось достоверное уменьшение времени неподвижности по сравнению с контрольными ОЭ самками. Хроническое введение 8-OH-DPAT ОЭ животным (группа 6) вызывало существенное ($p < 0,05$) понижение времени неподвижности по сравнению с контролем 2. Сочетанное введение 8-OH-DPAT и 17β-эстрадиола ОЭ крысам (группа 7) приводило к усилению антидепрессивного эффекта обоих веществ, что выражалось в еще более резком уменьшении времени неподвижности по сравнению с контролем 2. В то же время в условиях изолированного или комбинированного с 17β-эстрадиолом введения NAN-190 у ОЭ самок (группы 8, 9) не происходило каких-либо достоверных изменений во времени неподвижности по сравнению с контролем 2.

Анализ результатов ОТ-ПЦР в гиппокампе выявил, что 8-OH-DPAT у интактных крыс с моделью депрессии (группа 2) достоверно увеличивал уровень экспрессии генов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов и не влиял на экспрессию гена 17β-E₂-рецептора по сравнению с интактными самками (контроль 1), тогда как введение NAN-190 (группа 3) не влияло на эти показатели (рис. 2, 3). У ОЭ крыс после теста Порсолта (группа 4) отмечалось существенное снижение в гиппокампе экспрессии генов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов ($p < 0,05$) и повышение экспрессии гена 17β-E₂-рецептора ($p < 0,05$) по сравнению с контролем 1. Компенсаторное введение 17β-эстрадиола ОЭ самкам (группа 5) повышало степень экспрессии генов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов ($p < 0,05$) и снижало экспрессию гена 17β-E₂-рецептора ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными ОЭ самками (контроль 2). Хроническое введение 8-OH-DPAT изолированно или в комбинации с

17 β -эстрадиолом депрессивным ОЭ самкам (группы 6, 7) достоверно увеличивало экспрессию 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{2А} рецепторов при одновременном снижении экспрессии гена 17 β -Е₂-рецептора ($p < 0,05$) по сравнению с контролем 2 (рис. 2, 3). Необходимо отметить, что в условиях сочетанного введения 8-ОН-ДРАТ и 17 β -эстрадиола также происходило усиление действия этих веществ в отношении экспрессии генов рецепторов. Хроническое введение NAN-190 одного или в комбинации с 17 β -эстрадиолом депрессивным ОЭ самкам (группа 8) не изменяло экспрессию серотониновых и 17 β -эстрадиоловых рецепторов по сравнению с контролем 2.

Как видно из полученных данных, хроническое введение агониста или антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов оказывает разнонаправленное влияние на проявления депрессивного состояния и экспрессию генов 5-НТ_{1А}/5-НТ_{2А}, 17 β -Е₂-рецепторов в гиппокампе у интактных и ОЭ самок. Так, у интактных крыс введение 8-ОН-ДРАТ оказывало антидепрессивное действие, тогда как введение NAN-190, напротив, способствовало развитию более глубокого состояния депрессии. Данные литературы свидетельствуют о том, что однократное введение 8-ОН-ДРАТ (0,03 – 10 мг/кг, подкожно) у мышей-самцов или крыс-самцов дозозависимо снижает время неподвижности в тесте Порсолта, тогда как введение другого антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов спирооксантрина (1 – 30 мг/кг, внутрь) не влияет на время неподвижности или повышает его [5]. Данные о сходном влиянии хронического введения агониста 8-ОН-ДРАТ или антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов NAN-190 у интактных крыс-самок, находящихся в диэструсе, получены нами впервые. Согласно экспериментальным и клиническим исследованиям, тотальный или частичный недостаток эстрогенов в организме приводит к развитию выраженного состояния депрессии, при этом заместительное введение эстрадиола улучшает некоторые симптомы проявления этого состояния, однако полностью их не устраняет [2, 8]. В условиях наших опытов было отмечено также развитие выраженного депрессивного состояния у ОЭ крыс-самок по сравнению с интактными самками и антидепрессивный эффект 17 β -эстрадиола у ОЭ крыс на фоне его хронического введения. Хроническое введение агониста 5-НТ_{1А} рецепторов — 8-ОН-ДРАТ в условиях дефицита эстрогенов оказывало антидепрессивное действие, тогда как комбинированное его введение с 17 β -эстрадиолом приводило к усилению антидепрессивного действия обоих веществ. В то же время введение антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов NAN-190 при овариоэктомии было неэффективным. Кроме того, на фоне введения данного препарата позитивный эффект 17 β -эстрадиола полностью нивелировался. По-видимому, позитивный эффект 8-ОН-ДРАТ связан с действием на постсинаптические 5-НТ_{1А} рецепторы, что приводит к повышению их чувствительности и,

следовательно, к увеличению серотонинергической передачи. Усиление эффекта 8-ОН-ДРАТ и 17 β -эстрадиола может быть обусловлено модулирующим влиянием гормонального препарата на 5-НТ_{1А} рецепторы в мозге, что в конечном итоге вызывает более существенную стимуляцию серотонинергической передачи. Негативный эффект NAN-190 при его комбинированном введении с 17 β -эстрадиолом может быть связан как с блокадой 5-НТ_{1А} рецепторов, так и с его возможным влиянием на лигандные участки связывания эстрогенового рецептора с гормоном, вследствие чего NAN-190 и 17 β -эстрадиол находятся в конкурентных отношениях.

При анализе данных теста Порсолта и результатов ОТ-ПЦР в гиппокампе обращает на себя внимание наличие корреляции. Так, антидепрессивный эффект 8-ОН-ДРАТ у интактных крыс коррелирует с увеличением экспрессии генов 5-НТ_{1А}/5-НТ_{2А} рецепторов в гиппокампе, тогда как NAN-190 не оказывал подобного действия. У ОЭ крыс на фоне введения 8-ОН-ДРАТ одного или с 17 β -эстрадиолом прослеживается четкая корреляция между увеличением экспрессии 5-НТ_{1А}/5-НТ_{2А} рецепторов и снижением экспрессии 17 β -Е₂-рецептора, с одной стороны, и антидепрессивным эффектом этого препарата — с другой. Кроме того, усиление антидепрессивного эффекта 8-ОН-ДРАТ и 17 β -эстрадиола у ОЭ крыс совпадает с усилением действия этих веществ на уровень экспрессии генов рецепторов в гиппокампе. Необходимо отметить, что негативный эффект NAN-190 на депрессивное поведение у ОЭ крыс коррелирует также с отсутствием его влияния на параметры экспрессии генов серотониновых и эстрадиоловых рецепторов в гиппокампе ОЭ крыс. Известно, что тактика терапии антидепрессантами в условиях нормального гормонального баланса направлена на восстановление медиаторной передачи, увеличение уровня биогенных аминов и стимуляцию функции 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{2А} рецепторов [7, 9, 10]. При дисбалансе эстрогенов для устранения депрессии важно создать условия сбалансированности и скоординированности между активностью гормональной системы и активностью нейромедиаторных систем. Известно, что овариоэктомия вызывает резкое компенсаторное увеличение экспрессии гена 17 β -Е₂-рецептора при одновременном падении уровня экспрессии генов 5-НТ_{1А}/5-НТ_{2А} рецепторов [2, 8]. Можно полагать, что выраженный антидепрессивный эффект 8-ОН-ДРАТ в комбинации с 17 β -эстрадиолом при недостатке эстрогенов связан не только с их влиянием на гормональный фон, но и на 5-НТ_{1А}/5-НТ_{2А} рецепторы, а также, что весьма важно, с нормализацией экспрессии гена 17 β -Е₂-рецептора в гиппокампе. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанное использование нейромедиаторного и гормонального препаратов целесообразно для

улучшения эмоциональных расстройств при гормональном дисбалансе.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое введение агониста 5-HT_{1A} рецепторов 8-OH-DPAT оказывает антидепрессивный эффект у овариэктомированных (ОЭ) крыс.

2. Хроническое введение 8-OH-DPAT в сочетании с 17β-эстрадиолом ОЭ самкам усиливает антидепрессивное действие обоих веществ.

3. Антидепрессивный эффект 8-OH-DPAT у ОЭ крыс коррелирует с повышением уровня экспрессии генов серотониновых рецепторов 1A/2A подтипов при одновременном снижении уровня экспрессии гена рецептора 17β-эстрадиола в гиппокампе.

4. Хроническое введение антагониста 5-HT_{1A} рецепторов NAN-190 изолированно или в комбинации с 17β-эстрадиолом не оказывает антидепрессивного эффекта у ОЭ крыс.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 04-04-49025.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Д. Киршенблат, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва (1969), сс. 55 – 57.
2. C. L. Bethea, N. Z. Lu, C. Gundlan, et al., *Front. Neuroendocrinol.*, **23**, 41 – 100 (2002).
3. M. Bourin, D. Pharm, E. Mocaer, et al., *Rev. Psychiatr. Neurosci.*, **29**, 126 – 133 (2004).
4. J. Liu, Y. Chen, C. A. Kozak, et al., *Genomics*, **11**, 231 – 234 (1991).
5. G. P. Luscombe, K. F. Martin, L. J. Hutchins, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **108**, 669 – 677 (1993).
6. H. Manji, W. C. Drevets, and D. S. Charney, *Nat. Med.*, **7**, 541 – 547 (2001).
7. B. S. McEwen, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **5**, 205 – 216 (1999).
8. B. S. McEwen and S. E. Alves, *Endocrine Rew.*, **20**, 279 – 307 (2000).
9. J. P. Olie, J. Costa E Silva, and J. P. Macher, *Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression*, Science Press, London UK, (2004), 75 p.
10. L. Santarelli, M. Saxe, C. Gross, et al., *Science*, **301**, 805 – 809 (2003).

Поступила 13.05.05

8-OH-DPAT MODULATES EXPRESSION OF 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}, 17β-ESTRADIOL RECEPTOR mRNAs IN OVARECTOMIZED RATS IN PORSOLT TEST

Yu. O. Fedotova, N. A. Platonova, and N. S. Sapronov

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, ul. akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376 Russia

The influence of chronic (14 days) administration of 5-HT_{1A} receptors agonist – 8-OH-DPAT (0,05 mg/kg, s.c.) and 5-HT_{1A} receptors antagonist – NAN-190 (0,1 mg/kg, i.p.) alone or in a combination with 17β-estradiol (0,5 mg on each animal, i.m.) for on depressive behavior and expression of 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-, 17β-estradiol receptors mRNAs was estimated in hippocampus in adult ovariectomized (OVX) female rats. The model of depression in rats was carried out in Porsolt test. The measurement of expression of 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-, 17β-estradiol receptors mRNAs in the hippocampus was performed by semiquantitative RT-PCR. In Porsolt test 17β-estradiol in OVX rats reduced time immobility to some extent. 8-OH-DPAT alone significantly decreased time immobility in OVX rats. Chronic 8-OH-DPAT administration in a combination with 17β-estradiol in OVX females resulted in potentiated antidepressive effect. Simultaneously, 8-OH-DPAT induced significant increase of 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-receptors mRNAs expression and decrease of 17β-estradiol receptor mRNA expression in hippocampus in OVX rats as compared to the control. The data obtained indicate a close interaction of the ovary hormonal and serotonergic systems of the brain in mechanisms of depression.