

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## РАЗНОНАПРАВЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ D<sub>1</sub>-ТИПА ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМЦОВ КРЫС ПРИ ДЕФИЦИТЕ АНДРОГЕНОВ В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА

Ю. О. Федотова<sup>1, 2, 3</sup>, В. К. Акулова<sup>1</sup>, С. Г. Пивина<sup>1</sup>

Исследовали эффекты хронического введения агониста D<sub>1</sub>-типа дофаминовых рецепторов — SKF-38393 (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и антагониста D<sub>1</sub>-типа дофаминовых рецепторов — SCH-23390 (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) изолированно или в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата (0,5 мг/кг подкожно) на депрессивноподобное поведение половозрелых (3 мес) самцов крыс в условиях дефицита андрогенов в организме, которые родились от самок крыс, подвергнутых пренатальному стрессорному воздействию в последнюю треть беременности. Дофаминергические вещества и тестостерона пропионат вводили в течение 14 дней ежедневно 1 раз в сутки пренатально стрессированным самцам крыс через 2 недели после гонадэктомии. В тесте Порсолта у пренатально стрессированных гонадэктомированных (ГЭ) и ГЭ самцов крыс, получавших изолированно или комбинированно фармакологические вещества, регистрировали следующие показатели: время неподвижности, время активного и пассивного плавания. Установлено, что введение SKF-38393 оказывало антидепрессивное действие, тогда как введение SCH-23390 не влияло на характер депрессивноподобного поведения у пренатально стрессированных ГЭ крыс. Комбинированное введение SKF-38393 с тестостерона пропионатом приводило к еще большему снижению выраженности депрессивноподобного поведения, тогда как хроническое введение SCH-23390 в сочетании с тестостерона пропионатом, напротив, проявляло продепрессивное действие у пренатально стрессированных ГЭ самцов.

**Ключевые слова:** SKF-38393; SCH-23390; D<sub>1</sub>-тип дофаминовых рецепторов; пренатальный стресс; депрессия; поведение; андрогены; гонадэктомия.

### ВВЕДЕНИЕ

Полагают, что изменения в дофаминергической нейромедаторной системе головного мозга, обусловленные воздействием пренатального стресса, являются нейрохимической основой для возникновения аффективных состояний у млекопитающих при изменении уровня половых гормонов во взрослом организме [3, 4]. Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе эффектов стимуляции и блокады D<sub>1</sub>-типа дофаминовых рецепторов на депрессивноподобное поведение самцов крыс при дефиците андрогенов.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При осуществлении данной работы соблюдены общие требования “Правил лабораторной практики в Российской Федерации”, утвержденные приказом Ми-

нистерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г. и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU от 22 сентября 2010. Работа выполнена на 14 белых половозрелых самках крыс линии Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника “Колтуши”, в условиях хронического эксперимента. Животных содержали в виварии ФИН РАН при естественном освещении и максимальной стандартизации температурного и пищевого режимов со свободным доступом к еде и воде. Моделирование пренатального стресса осуществляли следующим образом. Беременных самок ( $n = 14$ ) с 15 по 19 день гестации подвергали ежедневно иммобилизационному стрессу в течение 1 ч в узких пластиковых пеналах размером 20 × 7 × 6 см в условиях повышенной освещенности, которую создавали лампой 100 Вт, расположенной на высоте 50 см [2]. Полученное от самок мужское потомство содержали совместно с матерью до 30-дневного возраста и далее по 5–6 особей в каждой клетке. По достижению самцами, которые родились от матерей, подвергшихся стрессу, 3-месячного возраста создавали модель дефицита андрогенов путем удаления тестикул (операция тотальной гонадэктомии) [1]. Продолжительность по-

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, Россия, Санкт-Петербург.

<sup>3</sup> Университет ИТМО, Россия, Санкт-Петербург.

## Влияние дофаминергических веществ на депрессивноподобное поведение пренатально стрессированных ГЭ самцов крыс

Группа животных	Время, с		
	неподвижности	активного плавания	пассивного плавания
ПС Интактные самцы + 0,9 % раствор натрия хлорида	120,5 ± 14,2	69,7 ± 2,8	109,8 ± 5,6
ПС Интактные самцы + SKF-38393	113,1 ± 18,2	63,3 ± 4,5	123,6 ± 10,3*
ПС Интактные самцы + SCH-23390	142,7 ± 21,8*	66,2 ± 1,2	91,1 ± 8,7
ПС/ГЭ самцы + 0,9 % раствор натрия хлорида	187,5 ± 8,2*	41,2 ± 4,2*	71,3 ± 2,6*
ПС/ГЭ самцы + тестостерона пропионат	242,8 ± 10,2**	28,9 ± 2,6**	28,3 ± 4,2**
ПС/ГЭ самцы + SKF-38393	59,4 ± 2,3**	96,4 ± 5,8**	146,8 ± 8,6**
ПС/ГЭ самцы + SKF-38393 + тестостерона пропионат	36,5 ± 3,4**.#	161,8 ± 10,5**.#	101,7 ± 6,2**.#
ПС/ГЭ самцы + SCH-23390	180,3 ± 2,6*	31,5 ± 8,8*	150,2 ± 12,2*
ПС/ГЭ самцы + SCH-23390 + тестостерона пропионат	255,8 ± 12,2**	14,0 ± 2,6**.#	30,2 ± 2,2**

**Примечание:** ПС самцы — пренатально стрессированные самцы

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от ПС контрольных интактных самцов

\*\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от ПС/ГЭ самцов

#  $p < 0,05$ , достоверное отличие от ПС/ГЭ самцов, получавших тестостерона пропионат в дозе 5 мг/кг.

Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), количество животных в группах —  $N = 10$ .

слеоперационного периода не превышала 2 недели, после чего в течение 14 дней вводили фармакологические вещества до начала выполнения теста Порсолта [5]. Для выполнения теста Порсолта пренатально стрессированных самцов крыс разделили на 9 групп по 10 особей в каждой. Таким образом, к началу тестирования в тесте Порсолта общее число крыс составляло 90 особей в возрасте 4 мес. Агонист  $D_1$ -типа дофаминовых рецепторов — SKF-38393 (1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzodiazepine-7,8-diol) в дозе 0,1 мг/кг внутривнутрино и антагонист  $D_1$ -типа дофаминовых рецепторов — SCH-23390 (7-chloro-3-methyl-1-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepina-8-ol) в дозе 0,1 мг/кг внутривнутрино вводили изолированно или в комбинации с тестостерона пропионатом в дозе 0,5 мг/кг подкожно, предварительно растворив в кунжутном масле. Дофаминергические вещества и тестостерона пропионат вводили в течение 14 дней ежедневно 1 раз в сутки пренатально стрессированным самцам крыс через 2 недели после гонадэктомии. В тесте Порсолта у пренатально стрессированных гонадэктомированных (ГЭ) и ГЭ самцов крыс, получавших тестостерона пропионат, регистрировали следующие показатели: время неподвижности, время активного и пассивного плавания [5]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием дисперсионного анализа two-way ANOVA с последующим Tukey post-hoc тестом с помощью пакета программ Statistica for Windows 11.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение SKF-38393 оказывало антидепрессивное действие, тогда как введение SCH-23390 не влияло на характер депрессивноподобного поведения у пренатально стрессированных ГЭ

крыс. Комбинированное введение SKF-38393 с тестостерона пропионатом приводило к еще большему снижению выраженности депрессивноподобного поведения у пренатально стрессированных ГЭ самцов, тогда как хроническое введение SCH-23390 в сочетании с тестостерона пропионатом, напротив, приводило к продепрессивному действию у пренатально стрессированных ГЭ самцов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты экспериментов указывают на то, что эффекты агониста и антагониста  $D_1$ -типа дофаминовых рецепторов, которые вводили изолированно или в комбинации с тестостерона пропионатом, у ПС ГЭ самцов на депрессивноподобное поведение в тесте Порсолта полностью противоположны.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-00795 “Изучение роли пренатального стресса в предрасположенности к развитию тревожно-депрессивных расстройств при дисбалансе андрогенов, поиск путей фармакокоррекции”).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Д. Киршенблат, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва (1969).
2. Ю. О. Федотова, С. Г. Пивина, В. К. Акулова, Н. Э. Ордян, *Эксперим. клин. фармакол.*, **77**(4), 10 – 13 (2014).
3. A. Fernandez-Guasti, J. L. Fiedler, L. Herrera, R. J. Handa, *Horm. Metab. Res.*, **44**(8), 607 – 618 (2012).
4. R. J. Handa, A. E. Kudwa, N. C. Donner, et al., *Brain Res.*, **1529**, 74 – 82 (2013).
5. R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**(4), 379 – 391 (1978).

Поступила 06.10.16

**OPPOSITELY DIRECTED EFFECTS OF STIMULATION AND BLOCKADE OF D<sub>1</sub>-TYPE DOPAMINERGIC RECEPTORS IN PRENATALLY STRESSED GONAECTOMIZED MALE RATS IN THE FORCED SWIM TEST****Yu. O. Fedotova<sup>1,2,3</sup>, V. K. Akulova<sup>1</sup>, and S. G. Pivina<sup>1</sup>**<sup>1</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg 199034 Russia<sup>2</sup> I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, M. Thorez prosp. 44, St. Petersburg 194223 Russia<sup>3</sup> St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University), Kronverkski prosp. 49, St. Petersburg, 197101 Russia

We have studied effects of the chronic administration of D<sub>1</sub>-type dopaminergic receptor agonist (SKF-38393, 0.1 mg/kg, i.p.) and antagonist (SCH-23390, 0.1 mg/kg, i.p.) alone or in combination with low dose of testosterone propionate (0.5 mg/kg, s.c.) on depression-like behavior of adult (aged 3 months) male rats with androgen deficiency, which were delivered from females prenatally stressed at final 1/3 stage of pregnancy. Dopaminergic substances and testosterone propionate were administered once daily for 14 days to prenatally stressed male offspring in 2 weeks after gonadectomy surgery. The Immobilization time, active and passive swimming time were monitored in the Porsolt (forced swimming) test in prenatally stressed gonadectomized (GDX) and nonstressed GDX offspring. The administration of SKF-38393 produced antidepressant-like action, while treatment with SCH-23390 did not modify depression-like behavior in prenatally stressed GDX offspring. Co-administration of SKF-38393 plus testosterone propionate more significantly decreased depression-like behavior, while the application of SCH-23390 with testosterone propionate, in contrast, resulted in prodepressive-like action in prenatally stressed GDX male offspring.

**Keywords:** SKF-38393; SCH-23390; D<sub>1</sub>-type dopaminergic receptors; prenatal stress; depression; behavior; androgens; gonadectomy.