

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КЕТАНСЕРИНА У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС

Ю. О. Федотова, С. Г. Пивина, Н. Э. Ордян

Исследование посвящено сравнительному анализу действия агониста 5-HT_{2A/2C}-рецепторов — m-CPP (0,5 мг/кг, внутривбрюшинно) и антагониста 5-HT_{2A/2C}-рецепторов — кетансерина (0,1 мг/кг, внутривбрюшинно), введенных хронически в течение 14 дней, на тревожное и депрессивноподобное поведение у взрослых пренатально стрессированных самок крыс. Хроническое введение кетансерина приводило к анксиолитическому и антидепрессивному эффектам, что устраняло негативное воздействие пренатального стресса на эмоциональное поведение взрослых самок крыс, тогда как введение m-CPP не меняло эмоциональное поведение пренатально стрессированных самок крыс.

Ключевые слова: кетансерин, m-CPP, тревожность, депрессия, пренатальный стресс, самки

ВВЕДЕНИЕ

В литературе дискутируется вопрос о триггерной роли пренатального стресса в развитии аффективных расстройств в постнатальный период [3, 4]. Наряду с этим в литературе имеются данные об изменении функционального состояния серотонинергической системы у потомства крыс (особенно женского пола), переживших пренатальный стресс, что является возможным механизмом предрасположенности к вызванным стрессами нарушениям эмоционально-мотивационной сферы [6, 7]. Выявлено, что в результате пренатального стресса происходит изменение обмена серотонина в гипоталамусе и коре большого мозга, а также изменяется количество 5-HT_{2A/2C}-рецепторов [3, 7, 10].

В связи с этим целесообразно изучить роль 5-HT_{2A/2C}-рецепторов в развитии поведенческих нарушений после пренатального стресса у особой женского пола.

Целью настоящей работы являлся сравнительный анализ эффектов стимуляции или блокады 5-HT_{2A/2C}-рецепторов на тревожное и депрессивноподобное поведение у половозрелых пренатально стрессированных самок крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовано потомство от 15 первородящих самок крыс. Животных содержали в виварии ФИН РАН в условиях 24-часового фоторежима (12 ч день: 12 ч ночь, включение света в 7:00), контролируемой температуры ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) и влажности ($65 \pm 10\%$) воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм). Для содержания животных использовали пластмассовые клетки ($47 \times 35 \times 17 \text{ см}$) с проволочной металлической крыш-

кой и подстилкой из опилок дерева лиственных пород. Все исследования проводили в утренние часы (10.00 – 13.00), согласно этическим принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Для выполнения поведенческой методики крыс разделяли на группы по 10 особей в каждой.

Моделирование пренатального стресса осуществляли следующим образом. Беременных самок ($n = 12$) с 15-го по 18-й день гестации подвергали ежедневному иммобилизационному стрессу в течение 1 ч в узких пластиковых пеналах размером $20 \times 7 \times 6 \text{ см}$ в условиях повышенной освещенности, которую создавали лампой 60 Вт, расположенной на высоте 30 см. Контрольных беременных самок ($n = 3$) оставляли интактными. Полученное от самок потомство содержали совместно с матерью до 30-дневного возраста и далее по 6 особей в клетке. Такой тип стрессорного воздействия на беременных самок крыс вызывает у их потомков женского пола выраженные нарушения в психоэмоциональной сфере (повышенную тревожность и депрессивность поведения) и способности к обучению, сопровождающиеся значительными изменениями активности гормональных систем [5, 10].

Полученное от нестрессированных беременных самок все потомство было разделено на следующие группы по 10 особей в каждой: 1-я группа — нестрессированные (НС) самки, получавшие физиологический раствор (контроль 1); 2-я группа — НС самки, получавшие агонист 5-HT_{2A/2C}-рецепторов m-CPP (Сигма, США) в дозе 0,5 мг/кг; 3-я группа — НС самки, получавшие антагонист 5-HT_{2A/2C}-рецепторов кетансерин (“Сигма”, США) в дозе 0,1 мг/кг. Всё пренатально стрессированное потомство женского пола было распределено по следующим группам по 10 особей в каждой: 1-я группа — пренатально стрессированные (ПС) самки, получавшие физиологический

1 Лаборатория нейроэндокринологии (руководитель — Н. Э. Ордян) Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

раствор (контроль 2); 2-я группа — ПС самки, получавшие m-CPP в такой же дозе, что и НС самки; 3-я группа — пренатально стрессированные самки, получавшие кетансерин в такой же дозе, что и НС самки. Введение препаратов и физиологического раствора НС и ПС крысам осуществляли в течение 14 дней внутрибрюшинно.

По достижению самками, которые родились от матерей, подвергшихся или не подвергшихся (контроль) пренатальному стрессу, 3-месячного половозрелого возраста проводили поведенческие тесты. Уровень тревожности самок крыс оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” [2], а уровень депрессивности — в тесте Порсолта [9]. Характер поведенческих реакций, таких как общая двигательная активность (горизонтальная и вертикальная) и продолжительность груминга определяли в тесте “открытое поле” [1].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием дисперсионного анализа two-way ANOVA test с последующим Dunnett’s post-hoc тестом с помощью пакета программ SPSS 9.0. Различия между значениями при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” установлено, что хроническое введение m-CPP НС самкам крыс приводило к увеличению времени нахождения в закрытых рукавах и к снижению времени пребывания в открытых рукавах при одновременном уменьшении количества заходов в открытые рукава и повышении количества заходов в закрытые рукава по сравнению с контрольной группой НС животных (табл. 1, $p < 0,05$). Однако хроническое введение кетансерина НС крысам не меняло характер тревожного поведения у НС самок крыс по сравнению с контролем 1.

Пренатальный стресс у самок вызывал достоверное повышение времени нахождения в закрытых рукавах и уменьшение времени пребывания в открытых рукавах,

а также снижение числа заходов в открытые рукава и увеличение число заходов в закрытые рукава по сравнению с НС контролем 1 (табл. 1). На фоне введения m-CPP показатели тревожного поведения у ПС самок крыс статистически не отличались от таковых по сравнению с контрольной группой ПС самок (контроль 2), а лишь статистически различались по сравнению с параметрами контроля. В то же время хроническое введение кетансерина ПС самкам крыс вызывало уменьшение времени нахождения в закрытых рукавах и числа заходов в эти рукава, а также повышение времени пребывания в открытых рукавах по сравнению с контрольной группой ПС животных (контроль 2). Следует отметить, что показатели тревожного поведения этих крыс практически приближались к значениям параметров контрольной группы НС крыс (контроль 1).

В тесте Порсолта хроническое введение m-CPP приводило к снижению времени неподвижности у НС самок крыс по сравнению с контрольной группой НС животных (контроль 1). Хроническое введение антагониста кетансерина достоверно повышало время неподвижности у НС самок крыс по сравнению с контролем 1 (рисунок).

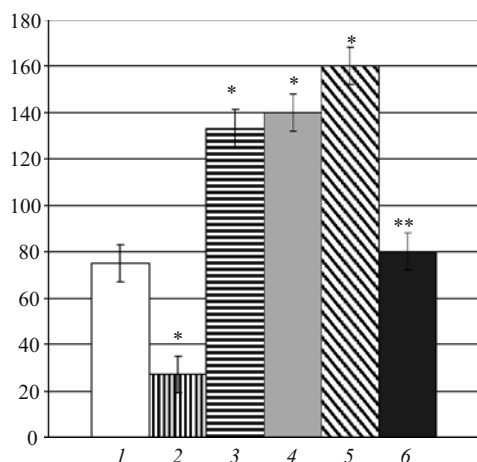
Пренатальный стресс вызывал достоверное увеличение времени неподвижности у самок крыс по сравнению с НС контролем 1 (рисунок). На фоне введения m-CPP ПС самкам крыс их показатели депрессивноподобного поведения не отличались достоверно от таковых по сравнению с контрольной группой ПС самок (контроль 2), а лишь достоверно различались по сравнению с параметрами контроля 1. В то же время хроническое введение кетансерина вызывало уменьшение времени неподвижности у ПС самок крыс по сравнению с контрольной группой ПС животных (контроль 2). Следует отметить, что показатели депрессивноподобного поведения этих крыс практически приближались к значениям показателей контрольной группы НС крыс (контроль 1).

В тесте “открытое поле” хроническое введение m-CPP или кетансерина не изменяли достоверно регистрируемые параметры поведения у НС самок крыс по

Таблица 1. Влияние m-CPP и кетансерина на тревожное поведение в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” у нестрессированных и пренатально стрессированных самок крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Время в “открытых рукавах”, с	Время в “закрытых рукавах”, с	Количество заходов в “открытые рукава”	Количество заходов в “закрытые рукава”
<i>Нестрессированные самки</i>				
Контроль 1	86,4 ± 6,2	213,6 ± 2,4	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,4
m-CPP	13,0 ± 0,8*	286,2 ± 8,6*	0,5 ± 0,2*	3,9 ± 0,8*
Кетансерин	84,0 ± 2,4	266,0 ± 3,2	1,6 ± 0,2	2,2 ± 0,2
<i>Пренатально стрессированные самки</i>				
Контроль 2	42,6 ± 4,2*	213,6 ± 22,4	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,4
m-CPP	44,0 ± 3,2*	256,0 ± 5,6*	0,5 ± 0,2*	4,0 ± 0,2*
Кетансерин	74,0 ± 4,2**	236,0 ± 5,6**	1,7 ± 0,2	2,8 ± 0,8**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$, достоверное отличие от НС самок (контроль 1), ** — $p < 0,05$, достоверное отличие от ПС самок (контроль 2). n — число животных в группе.



Влияние m-CPP и кетансерина на депрессивноподобное поведение у нестрессированных и пренатально стрессированных самок крыс.

По оси абсцисс — группы животных, по оси ординат — время неподвижности, с.

1 — контроль 1 (НС самки), 2 — НС самки + m-CPP, 3 — НС самки + кетансерин, 4 — контроль 2 (ПС самки), 5 — ПС самки + m-CPP, 6 — ПС самки + кетансерин.

* — $p < 0,05$, достоверное отличие от НС самок (контроль 1), ** — $p < 0,05$, достоверное отличие от ПС самок (контроль 2). Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $n = 12$.

сравнению с контролем 1 (табл. 2). Пренатальный стресс вызывал только достоверное снижение вертикальной двигательной активности у крыс по сравнению с контролем 1, не влияя при этом на остальные тестируемые параметры поведения (табл. 2). На фоне введения m-CPP или кетансерина показатели поведения ПС самок крыс не отличались достоверно от таковых по сравнению с контрольной группой.

Проведенные исследования выявили, что пренатальный стресс у самок крыс повышает уровень тревожности в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” и степень депрессивности в тесте Порсолта. Однако в тесте “открытое поле” пренатальный стресс вызывал лишь понижение вертикальной двигательной активности, что свидетельствует о разнонаправленном действии пренатального стресса на тревожное поведение и общую структуру целенаправленного поведения ПС самок крыс.

Фармакологический анализ полученных данных показал неоднозначные эффекты стимуляции или блокады 5-HT_{2A/2C}-подтипов рецепторов на тревожное и депрессивноподобное поведение у НС и ПС самок крыс. Так, стимуляция 5-HT_{2A/2C}-рецепторов (введение m-CPP) приводила к анксиогенному и антидепрессивному эффектам у НС самок крыс, тогда как у ПС самок крыс введение этого соединения не оказывало какого-либо позитивного эффекта на высокий уровень тревожности и депрессивности. С другой стороны, блокада 5-HT_{2A/2C}-рецепторов (кетансерин) не влияла на характер тревожного поведения и оказывала продепрессивное действие у НС самок крыс, тогда как у ПС самок крыс введение данного вещества проявляло анксиолитический и антидепрессивный эффекты.

Сопоставляя эти данные, во-первых, можно говорить о том, что в условиях пренатального стресса происходит инверсия действия препаратов, что указывает на измененную чувствительность 5-HT_{2A/2C}-подтипов рецепторов под воздействием стрессорного фактора. Во-вторых, выявленные эффекты исследуемых нами препаратов на модели пренатального стресса у самок могут быть обусловлены уже измененной функциональной активностью нейромедиаторных систем вследствие стресса [8, 10], в результате чего фармакологические эффекты данных препаратов реализуются противоположным образом в отличие от их эффектов в отсутствие пренатального стресса. Следует отметить, что поведенческие эффекты стимуляции или блокады 5-HT_{2A/2C}-подтипов рецепторов не сопровождаются выраженными изменениями в тесте “открытое поле”, т.е. можно говорить о разнонаправленности действия стимуляции или блокады 5-HT_{2A/2C}-подтипов рецепторов на поведенческие процессы у ПС самок. Кроме того, это указывает на то, что эффекты кетансерина и m-CPP у ПС самок крыс обусловлены воздействием на функциональную активность структур ЦНС, участвующих в процессах эмоционального поведения, а не связаны с их влиянием на моторный или исследовательский компоненты поведения.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности дальнейшего выяснения роли различных типов серотониновых рецепторов и серотонинергической системы в целом на эмоцио-

Таблица 2. Влияние m-CPP и кетансерина на поведение в тесте “открытое поле” у нестрессированных и пренатально стрессированных самок крыс ($M \pm m$, $n = 11$)

Группа животных	Перемещения	Вставания	Грумминг
<i>Нестрессированные самки</i>			
Контроль 1	62,7 ± 6,9	13,2 ± 3,2	3,2 ± 0,4
m-CPP	58,3 ± 5,2	14,1 ± 2,2	3,0 ± 0,2
Кетансерин	64,1 ± 4,2	11,2 ± 2,8	3,1 ± 0,2
<i>Пренатально стрессированные самки</i>			
Контроль 2	60,6 ± 4,2	5,6 ± 0,8*	2,8 ± 0,8
m-CPP	65,2 ± 5,8	6,2 ± 0,4*	3,2 ± 0,6
Кетансерин	63,4 ± 4,6	5,9 ± 0,2*	3,0 ± 0,2

нальные формы поведения у пренатально стрессированных самок.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 09-04-01765.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальный стресс у самок крыс приводит к анксиогенному и продепрессивному эффектам.

2. Хроническое введение m-CPP не проявляет корректирующего действия на тревожно-депрессивноподобное поведение у пренатально стрессированных самок крыс.

3. Хроническое введение кетансерина вызывает анксиолитический и антидепрессивный эффекты у пренатально стрессированных самок крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, “Высшая школа”, Москва (1991).

2. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 126 – 130.
3. А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко, С. С. Ткачук, В. Ф. Мыслицкий, *Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология*, Медакадемия, Черновцы (2004).
4. Т. Ф. Татарчук, *Эндокринная гинекология*, **3**, 5 – 13 (2006).
5. N. K. Belobokova, T. V. Avaliani, O. R. Fedorova, N. S. Lazarenko, *Psychopharmacol. Biol. Narcol.*, **4**, 767 – 768 (2004).
6. M. Darnaudery, S. Maccari, *Brain Res. Rev.*, **57**, 571 – 585 (2008).
7. H. Ishiwata, T. Shiga, N. Okado, *Neurosci.*, **4**, 893 – 901 (2005).
8. N. Ordyan, S. Pivina, T. Shamolina, J. Fedotova, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **19**, Suppl. 3, 294 (2009).
9. R. D. G. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379 – 391 (1978).
10. S. G. Pivina, V. K. Akulova, N. E. Ordyan, *Bull Exp Biol Med.*, **143**, 740 – 743 (2007).

Поступила 28.03.11

BEHAVIORAL EFFECTS OF KETANSERINE IN PRENATALLY STRESSED FEMALE RATS

Yu. O. Fedotova*, S. G. Pivina, and N. E. Ordyan

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034, Russia

*e-mail: julia.fedotova@mail.ru

Comparative study of the effects of chronic administration of 5-HT_{2A/2C}-receptors agonist (m-CPP, 0.5 mg/kg, i.p.) and 5-HT_{2A/2C}-receptors antagonist (ketanserine, 0.1 mg/kg, i.p.) for 14 days on the anxiety- and depression-like behavior in adult prenatally stressed female rats showed that prenatal stress increased the anxiety level in female rats. Chronic administration of ketanserine produced anxiolytic and antidepressant effects, which inhibited the negative action of prenatal stress on the emotional behavior, whereas chronic administration of m-CPP did not change the emotional behavior.

Key words: Ketanserine, m-CPP, anxiety, depression, prenatal stress, female rats