

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ДОФАМИНОВЫЕ D₂-РЕЦЕПТОРЫ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМОК КРЫС

Ю. О. Федотова¹

Изучался эффект хронического введения агониста дофаминовых D₂-рецепторов квинпирила (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и антагониста дофаминовых D₂-рецепторов (10 мг/кг внутривнутрибрюшинно) в течение 14 дней на тревожно-депрессивноподобное поведение самок крыс в ключевые фазы полового цикла. Выявлено, что хроническое введение сульпирида крысам в фазу диэструса приводит к продепрессивному действию, тогда как в фазы эструса и проэструса, напротив, проявлялся антидепрессивный эффект. Кроме того, сульпирид повышал уровень тревожности независимо от фазы полового цикла у самок крыс. В противоположность этому квинпирил оказывал выраженное анксиолитическое действие на тревожное поведение, но не влиял на депрессивноподобное поведение во всех фазах полового цикла самок.

Ключевые слова: квинпирил, сульпирид, депрессия, тревожность, половой цикл, эстрогены, самки

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от традиционных представлений о ведущей роли серотонина и норадреналина в патофизиологических механизмах аффективных расстройств [11], в последние годы стали появляться факты из экспериментальных и клинических исследований об участии дофаминергической системы головного мозга в развитии нарушений эмоциональных форм поведения [6, 9, 10]. Так, есть данные о сниженной активности мезокортиколимбической дофаминергической системы у больных со средней и тяжелой степенью депрессии [5, 6, 10] и о вовлечении D₁/D₂-типов дофаминовых рецепторов в механизмы действия таких антидепрессантов, как миансерин и нефазадон [7, 8]. Вместе с тем следует отметить, что сведения о роли дофамина в механизмах тревожно-депрессивных расстройств немногочисленны.

С другой стороны, известно, что эстрогены оказывают выраженное модулирующее влияние на функциональную активность дофаминергической системы [7]. В то же время показано, что агонисты дофамина повышают связывание эстрогена в некоторых областях мозга, а также в передней доле гипофиза [3]. Механизмы, лежащие в основе действия дофамина на модуляцию рецепторного связывания эстрогенов, не ясны, но могут осуществляться через D₁/D₂-типы дофаминовых рецепторов, цАМФ и цАМФ-зависимую протеинкиназу А за счет фосфорилирования и активации эстрогеновых рецепторов [3, 7, 13].

Наряду с этим эстрогены вовлекаются в механизмы развития биполярных расстройств, тревожности и депрессии [4, 13]. Ряд наблюдений предполагает, что нормально функционирующий менструальный цикл может изменять выраженность симптомов первичных психических расстройств [3, 4, 14]. Отмечается зависимость от фазы цикла обострение симптомов у психически больных (с манией или шизофренией), у которых симптоматика нарастает по интенсивности перед менструацией и ослабевает после нее, в частности, увеличение степени тяжести депрессии у женщин с уже выявленными тревожно-депрессивными расстройствами [3, 14].

Учитывая столь тесные взаимодействия между овариальной гормональной и дофаминергической нейромедиаторной системами представляет интерес оценить роль дофаминовых D₂-рецепторов в эмоциональном поведении самок крыс в условиях естественного колебания уровня эстрогенов в ключевые фазы полового цикла.

Целью настоящей работы являлась оценка влияния хронического введения агониста дофаминовых D₂-рецепторов квинпирила и антагониста дофаминовых D₂-рецепторов сульпирида на тревожно-депрессивноподобное поведение самок крыс в ключевые фазы полового цикла.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 120 белых самках крыс линии Вистар, массой 200 – 220 г, полученных из питомника “Рапполово”. Животных содержали в виварии при естественном освещении и максимальной стандартизации температурного и пищевого режимов со свободным доступом к еде и воде. Исследования проводили в

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

первой половине дня (9.00 – 12.00). Фармакологические препараты были получены от компании “Sigma” (США).

Для выполнения каждой поведенческой методики крыс разделяли на группы по 8 – 10 особей в каждой: группа 1 — самки крыс в фазе диэструса, физиологический раствор (контроль), группа 2 — самки крыс в фазе эструса, получавшие физиологический раствор (контроль), группа 3 — самки крыс в фазе проэструса, получавшие физиологический раствор (контроль), группа 4 — самки крыс в фазе диэструса, получавшие квинпирол (0,1 мг/кг внутривентриально), группа 5 — самки крыс в фазе эструса, получавшие квинпирол, группа 6 — самки крыс в фазе проэструса, получавшие квинпирол, группа 7 — самки крыс в фазе диэструса, получавшие сульпирид (10 мг/кг внутривентриально), группа 8 — самки крыс в фазе эструса, получавшие сульпирид, группа 9 — самки крыс в фазе проэструса, получавшие сульпирид.

Для определения фазы полового цикла на протяжении 8 последовательных дней до начала эксперимента у крыс брали влагалищные мазки. Определение фаз полового цикла у крыс проводили с использованием морфологических признаков по мазкам [2]. В эксперименты отбирали самок, у которых наблюдали стабильный 4-дневный эстральный цикл.

Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта [12]. Уровень тревожности у животных определяли с использованием теста приподнятого крестообразного лабиринта [1].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

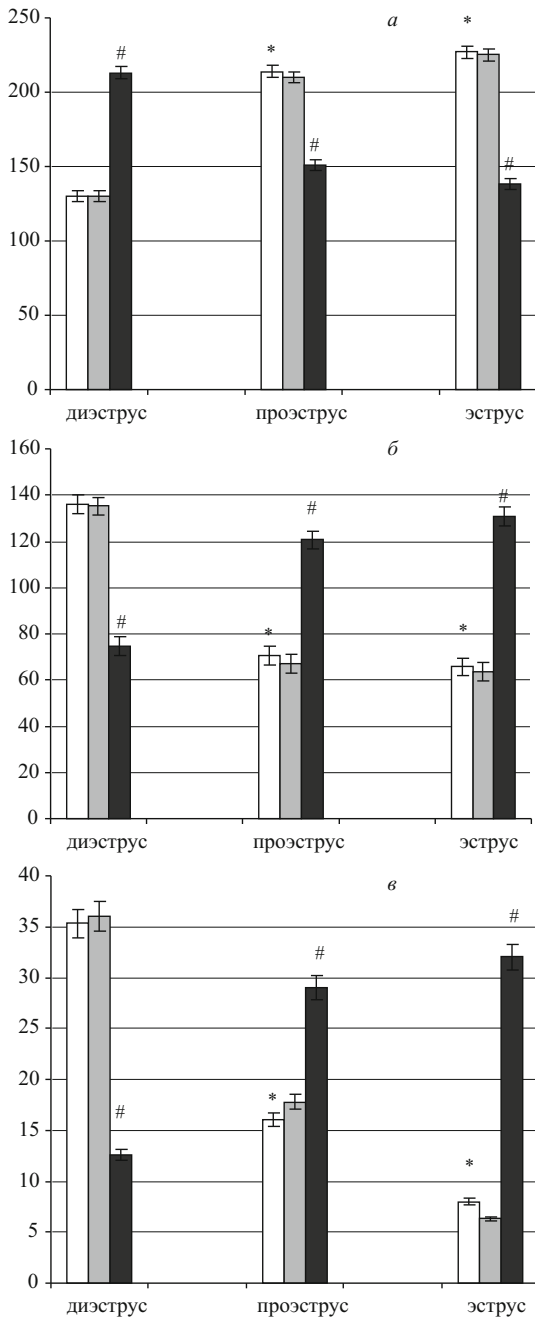
В таблице представлены результаты, двухфакторный дисперсионный анализ которых выявил достоверные эффекты действия препарата ($p < 0,05$) и гормонального фактора (фаза полового цикла) ($p < 0,05$), а также взаимодействия между этими факторами ($p < 0,05$) на тревожное поведение у самок крыс. Post-hoc анализ также выявил достоверные различия между контрольными и опытными группами при анализе данных теста “приподнятый крестообразный лабиринт” ($p < 0,05$). Выявлено, что в контрольной группе самок в фазы эструса и проэструса уровень тревожности у самок крыс повышался по сравнению с фазой диэструса ($p < 0,05$). Стимуляция дофаминовых D_2 -рецепторов (квинпирол) в условиях среднего (фаза диэструса), низкого (фаза эструса) и высокого (фаза проэструса) содержания эндогенных эстрогенов приводила к “анксиолитическому” эффекту у самок, что выражалось в увеличении времени нахождения животного в открытых рукавах и количества заходов в эти рукава при параллельном снижении времени нахождения животного в закрытых рукавах и количества заходов в данные рукава ($p < 0,05$, таблица). В то же время, блокада дофаминовых D_2 -рецепторов (сульпирид) однонаправленно оказывала анксиогенный эффект независимо от уровня эндогенных эстрогенов у самок ($p < 0,05$, таблица), т.е. регистрировалось уменьшение времени нахождения животного в открытых рукавах и количества заходов в эти рукава при одновременном увеличении времени нахождения животного в закрытых рукавах.

Двухфакторный дисперсионный анализ данных, полученных в тесте Порсолта, позволил установить достоверные эффекты действия препарата ($p < 0,05$) и гормонального фактора (фаза полового цикла) ($p < 0,05$), а также взаимодействия между этими факторами ($p < 0,05$) у самок крыс. Post-hoc анализ проде-

Влияние дофаминергических веществ на тревожное поведение интактных самок крыс ($M \pm m$)

Фаза цикла	Время в “открытых рукавах”, с	Время в “закрытых рукавах”, с	Количество заходов в “открытые рукава”	Количество заходов в “закрытые рукава”
<i>Интактные самки</i>				
Диэструс	86,4 ± 6,2	213,6 ± 2,4	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,4
Проэструс	36,4 ± 3,4*	263,6 ± 8,6*	0,4 ± 0,1*	4,5 ± 0,2*
Эструс	42,6 ± 4,2*	257,4 ± 2,2*	0,3 ± 0,1*	4,0 ± 0,6*
<i>Интактные самки + квинпирол</i>				
Диэструс	156,4 ± 3,2 [#]	143,6 ± 4,2 [#]	4,9 ± 0,4 [#]	0,7 ± 0,2 [#]
Проэструс	81,6 ± 2,4 [#]	218,4 ± 5,2 [#]	2,7 ± 0,2 [#]	0,8 ± 0,2 [#]
Эструс	92,0 ± 3,4 [#]	208,0 ± 7,2 [#]	3,8 ± 0,2 [#]	1,2 ± 0,4 [#]
<i>Интактные самки + сульпирид</i>				
Диэструс	53,4 ± 3,2 [#]	246,6 ± 2,2 [#]	0,8 ± 0,2 [#]	2,0 ± 0,2
Проэструс	11,8 ± 1,2 [#]	288,2 ± 5,6 [#]	0,1 ± 0,02 [#]	4,0 ± 0,2
Эструс	22,0 ± 1,2 [#]	278,0 ± 3,6 [#]	0,06 ± 0,02 [#]	4,0 ± 0,2

Примечание. * — $p < 0,05$ (тест Тьюки), достоверное отличие от самок в фазе диэструса; [#] — $p < 0,05$ (тест Тьюки), достоверное отличие от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла. Количество животных в группах — 10.



Влияние квинпирила и сульпирида на депрессивноподобное поведение у самок крыс в различные фазы полового цикла.

Светлые столбики – контрольные самки, серые – самки + квинпирил, черные столбики – самки + сульпирид. По осям абсцисс – фазы цикла. По оси ординат: а – время неподвижности, б – время активного плавания, в – время пассивного плавания, с. Отличие достоверно ($p < 0,05$): * – от самок в фазе диэструса; # – от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла. Данные представлены в виде $M \pm m$. Количество животных в группах – 10.

монстрировал достоверные различия между контрольными и опытными группами при анализе результатов этого теста ($p < 0,05$). В фазы эструса и проэструса уровень депрессивности у контрольных самок был повышен по сравнению с фазой диэструса ($p < 0,05$) (ри-

сунок, а – в). Стимуляция дофаминовых D₂-рецепторов независимо от уровня эндогенных эстрогенов не влияла на параметры депрессивноподобного поведения самок крыс ($p > 0,05$). Напротив, блокада этих рецепторов в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме модулировала депрессивноподобное поведение самок (рисунок, а – в). В фазу диэструса (фаза покоя) на фоне сульпирида у самок происходило повышение депрессивного поведения, что выражалось в уменьшении времени активного плавания и увеличении времени неподвижности и времени пассивного плавания ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В фазы эструса и проэструса, напротив, проявлялся антидепрессивный эффект, что характеризовалось повышением времени активного плавания и снижением времени неподвижности и времени пассивного плавания у самок по сравнению с контролем ($p < 0,05$, рисунок, а – в).

Анализ полученных данных выявил, что стимуляция или блокада дофаминовых D₂-рецепторов в условиях низкого или высокого уровня эндогенных эстрогенов оказывает разнонаправленное влияние на тревожно-депрессивноподобное поведение. На фоне сульпирида (блокада D₂-рецепторов) выявлена модуляция депрессивноподобного поведения в зависимости от фазы полового цикла: при среднем уровне эстрогенов проявляется продепрессивный эффект, тогда как в фазу при низком или высоком уровне эндогенных эстрогенов — антидепрессивный эффект. В то же время негативное (анксиогенный эффект) действие сульпирида на тревожное поведение отмечалось независимо от фазы полового цикла у самок крыс. Можно говорить о том, что сульпирид в целом оказывает негативный эффект на выраженность тревожно-депрессивноподобного поведения у самок, за исключением его антидепрессивного эффекта при низком или высоком уровне эндогенных эстрогенов в организме, т.е. в те ключевые фазы цикла, когда наиболее высока степень депрессивности. По-видимому, сульпирид выступает в роли модулятора депрессивного поведения самок с реализацией его позитивного действия только при отклонении эстрогенового фона от нормального состояния, т.е. в тех условиях, когда необходимо уменьшить степень депрессивности. Это свидетельствует о разной степени значимости блокады D₂-рецепторов для реализации направленности тревожно-депрессивного поведения при изменениях гормонального фона на протяжении полового цикла. В условиях введения квинпирила (стимуляция D₂-рецепторов) его позитивный эффект на тревожное поведение и отсутствие какого-либо эффекта на депрессивноподобное поведение отмечались вне зависимости от гормонального статуса самок в течение полового цикла, что указывает на отсутствие детерминированности данного влияния от фазы цикла. Можно говорить о том, что стимуляция дофаминовых D₂-рецепторов имеет значе-

ние только для механизмов тревожного поведения самок крыс в течение полового цикла.

Противоположно направленное влияние агониста и антагониста D₂-рецепторов на депрессивноподобное поведение у самок может быть связано с измененным метаболизмом ДА и характером экспрессии D₂-рецепторов, а также с измененной экспрессией β-формы эстрогеновых рецепторов и их связывающей способности в структурах головного мозга, имеющих непосредственное отношение к механизмам эмоциональных форм поведения [3, 14]. Кроме того, можно полагать, что выраженное антидепрессивное действие сульпирида и анксиолитический эффект квинпирила в ключевые фазы полового цикла связаны не только с их влиянием на гормональный фон, но и на дофаминовые D₂-рецепторы, а также с адекватной нормализацией обмена моноаминов в лимбической системе.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенной роли дофаминовых D₂-рецепторов в аффективном поведении самок в различные фазы полового цикла.

ВЫВОДЫ

1. Стимуляция дофаминовых D₂-рецепторов вызывает анксиолитический эффект независимо от фазы полового цикла у самок крыс.

2. Стимуляция D₂-рецепторов не влияет на депрессивноподобное поведение в течение полового цикла у самок крыс.

3. Блокада дофаминовых D₂-рецепторов вызывает анксиогенный эффект независимо от фазы полового цикла у самок крыс.

4. Блокада D₂-рецепторов приводит к продепрессивному эффекту в фазу диэструса, тогда как в фазы эструса и проэструса — к антидепрессивному эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 126 – 130.
2. Я. Д. Киршенблат, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва (1969), сс. 55 – 57.
3. Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, *Гормоны гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и мозг*, СПб: “Формиздат” (2009).
4. A. H. Clayton, *J. Psychiatr. Pract.*, **14**, 13 – 21 (2008).
5. A. Dhir, S. K. Kulkarni, *Brain Res. Bul.*, **74**, 58 – 65 (2007).
6. B. W. Dunlop, C. B. Nemeroff, *Arch. Gen. Psychiatry.*, **64**, 327 – 337 (2007).
7. C. H. Lammers, U. De Souza, Z. H. Qin, S. H. Lee, S. Yajima, M. M. Mouradian, *Synapse*, **34**, 222 – 227 (1999).
8. M. J. Millan, *Therapie.*, **60**, 441 – 460 (2005).
9. E. J. Nestler, W. A. Carlezon, *Biol Psychiatry*, **59**, 1151 – 1159 (2006).
10. D. J. Nutt, *J. Clin. Psychiatry.*, **67**, 3 – 8 (2006).
11. J. P. Olie, J. Costa E Silva, J. P. Macher, *Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression*, Science Press, London UK, (2004), 75 Pp.
12. R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379 – 391 (1978).
13. A. J. Rapkin, S. A. Winer, *Expert. Opin. Pharmacol.*, **9**, 429 – 445 (2008).
14. M. B. Solomon, J. P. Herman, *Physiol. Behav.*, **97**, 250 – 258 (2009).

Поступила 21.03.11

D₂-TYPE DOPAMINERGIC RECEPTORS AND ANXIETY-DEPRESSION-LIKE BEHAVIOR IN FEMALE RATS

Yu. O. Fedotova

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

Results of a comparative study of the effects of chronic administration of the D₂-receptor agonist quinperole (0.1 mg/kg, i.p.) and the D₂-receptor antagonist sulpiride (10.0 mg/kg, i.p.) for 14 days on anxiety- and depressive-like behavior in key phases of the ovarian cycle in adult female rats are presented. The model of depression in rats was implemented in Porsolt test, while the anxiety level was assessed in the elevated plus maze test. It is established that the chronic administration of quinperole produced an anxiolytic action in female rats during diestrus, estrus and proestrus phases, but failed to modify depression-like behavior during the entire ovarian cycle. Sulpiride administration resulted in anxiogenic effect in all phases of the ovarian cycle. It was also found that sulpiride produced some modulation of depression-like behavior in connection to ovarian cycle phases, which was a prodepressive action at a moderate level of estrogens and an antidepressant effect at a reduced/enhanced level of estrogen. It is suggested that the extent of involvement of D₂-receptors in the mechanisms of anxiety-depressive-like behavior can vary depending on alterations of the hormonal balance during the ovarian cycle. The data obtained are indicative of a close interaction between ovarian hormonal and dopaminergic systems of the brain involved in the mechanisms of anxiety and depression.

Key words: Quinperole, sulpiride, anxiety, depression, ovarian cycle, female rats