

## ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ 5-НТ<sub>1</sub> И 5-НТ<sub>2</sub>-СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМОК КРЫС

Ю. О. Федотова<sup>1</sup>

Изучали эффект хронического введения агониста 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторов – 8-ОН-DPAT (0,05 мг/кг подкожно) и агониста 5-НТ<sub>2В/2С</sub> рецепторов – m-CPP (0,5 мг/кг внутривенно) в течение 14 дней на тревожно-депрессивноподобное поведение самок крыс в ключевые фазы полового цикла. Хроническое введение m-CPP в фазу эструса приводило к анксиолитическому эффекту, тогда как в фазу проэструса, напротив, проявлялся анксиогенный эффект. В то же время, введение 8-ОН-DPAT или m-CPP оказывало выраженный антидепрессивный эффект независимо от фазы полового цикла у самок.

**Ключевые слова:** 8-ОН-DPAT, m-CPP, депрессия, тревожность, половой цикл, эстрогены, самки

### ВВЕДЕНИЕ

Серотонин принимает участие практически во всех жизненно важных функциях организма и играет важнейшую роль в регуляции многих форм поведения [3, 6]. К настоящему времени обнаружено более 15 типов и подтипов серотониновых рецепторов [4]. 5-НТ<sub>1</sub>- или 5-НТ<sub>2</sub>-серотониновые рецепторы вызывают наибольший интерес у исследователей и являются к настоящему времени наиболее изученными [3, 4]. Выявлено, что 5-НТ<sub>1А</sub>-серотониновые рецепторы локализованы пресинаптически (так называемые ауторецепторы) и постсинаптически, тогда как 5-НТ<sub>2А</sub>-, 5-НТ<sub>2В</sub>- и 5-НТ<sub>2С</sub>-серотониновые рецепторы локализуются только постсинаптически. При этом, 5-НТ<sub>1А</sub>-серотониновые рецепторы ингибируют аденилатциклазу, 5-НТ<sub>2А</sub>-, 5-НТ<sub>2В</sub>- и 5-НТ<sub>2С</sub>-серотониновые рецепторы – стимулируют фосфоинозитидный обмен [3]. Обнаружено анксиолитическое и антидепрессивное действие агонистов этого типа рецепторов, их способность угнетать агрессивное поведение у мышей и крыс [5, 6, 12]. Кроме того, существует ряд данных, свидетельствующих об определенной роли 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов в регуляции многих форм поведения и секреции ряда гормонов.

Установлено, что в нейрохимических механизмах тревожно-депрессивных расстройств ведущая роль принадлежит изменению функциональной активности серотонинергической нейротрансмиссии в головном мозге, что выражается в низкой концентрации серотонина в синаптической щели, снижении чувствительности, связывающей способности и количества β-адренорецепторов, серотониновых рецепторов 1А, 2А, 2С подтипов [11, 12, 14].

С другой стороны, показано, что нормально функционирующий менструальный цикл может изменять

выраженность симптомов первичных психических расстройств [7–9]. Симптомы, наблюдающиеся у женщин с пременструальными дисфорическими расстройствами, схожи в общей популяции и характеризуются подавленным настроением, тревожностью, нарушениями сна, повышенной тревожностью, депрессией, утомляемостью, раздражительностью и соматическими симптомами, присущими лютеиновой фазе [8, 11, 14].

Учитывая столь тесные взаимодействия между овариальной гормональной и серотонинергической нейромедиаторной системами представляет интерес оценить роль серотонинергических рецепторов 1А подтипа (5-НТ<sub>1А</sub>) и серотониновых рецепторов 2В/2С подтипов (5-НТ<sub>2В/2С</sub>) в аффективном поведении самок крыс в условиях естественного колебания уровня эстрогенов в ключевые фазы полового цикла.

Целью настоящей работы являлась оценка влияния хронического введения агониста 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторов – 8-ОН-DPAT и агониста 5-НТ<sub>2В/2С</sub> рецепторов – m-CPP, введенных в течение 14 дней, на тревожное и депрессивноподобное поведение у самок крыс в течение 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 первой половине дня (9.00–12.00). Фармакологические лиганды были получены от компании “Sigma” (США).

Для выполнения каждой поведенческой методики крыс разделяли на следующие группы по 8–10 особей в каждой: группа 1 – самки крыс в фазе диэструса, получавшие физиологический раствор (контроль), группа 2 – самки крыс в фазе эструса, получавшие физиологический раствор (контроль), группа 3 – самки

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

крыс в фазе проэструса, получавшие физиологический раствор (контроль), группа 4 - самки крыс в фазе диэструса, получавшие 8-ОН-DPAT (0,05 мг/кг внутривентриально), группа 5 – самки крыс в фазе эструса, получавшие 8-ОН-DPAT, группа 6 – самки крыс в фазе проэструса, получавшие 8-ОН-DPAT, группа 7 – самки крыс в фазе диэструса, получавшие m-CPP (0,5 мг/кг внутривентриально), группа 8 – самки крыс в фазе эструса, получавшие m-CPP, группа 9 – самки крыс в фазе проэструса, получавшие m-CPP.

Для определения фазы полового цикла на протяжении восьми последовательных дней до начала эксперимента у крыс брали влагалищные мазки. Определение фаз полового цикла у крыс проводили с использованием характерных морфологических признаков по мазкам [1]. В эксперименты отбирали самок, у которых наблюдали стабильный 4-дневный эстральный цикл.

Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта [13]. Уровень тревожности у животных определяли с использованием теста приподнятого крестообразного лабиринта [2].

Статистическую обработку полученных 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 тесте приподнятый крестообразный лабиринт были обнаружены достоверные различия во влиянии фазы полового цикла на время пребывания в “открытых” и “закрытых” рукавах и количество заходов в “открытые” или “закрытые” рукава ( $p < 0,05$ ) (таблица). Как в фазу эструса, так и в фазу проэструса уро-

вень тревожности у самок повышался по сравнению с фазой диэструса.

Двухфакторный дисперсионный анализ также выявил достоверные различия в действии хронического введения серотонинотропных веществ на время пребывания в “открытых” и “закрытых” рукавах и количество заходов в “открытые” или “закрытые” рукава ( $p < 0,05$ ) (таблица). Введение m-CPP в фазу эструса приводило к анксиолитическому эффекту, тогда как в фазу проэструса, напротив, проявлялся анксиогенный эффект. В то же время, введение 8-ОН-DPAT не влияло на уровень тревожности независимо от фазы полового цикла у самок.

Дисперсионный анализ показал достоверные различия во времени неподвижности в тесте Порсолта у самок в зависимости от фазы полового цикла ( $p < 0,05$ ) (рисунок). Как в фазу эструса, так и в фазу проэструса, уровень депрессивности у крыс был повышен по сравнению с фазой диэструса.

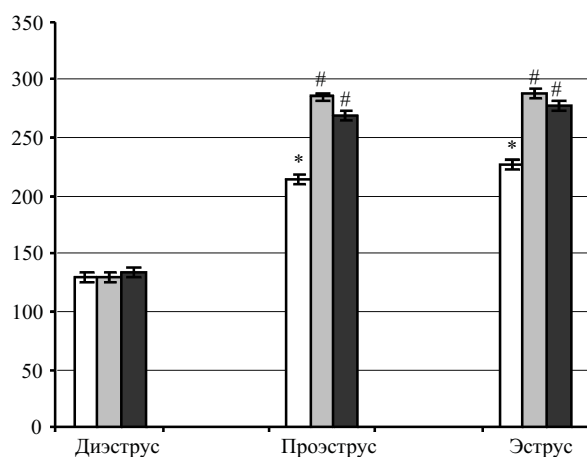
Двухфакторный анализ данных, полученных в тесте Порсолта, обнаружил достоверные различия во влиянии серотонинотропных веществ на время неподвижности у самок по сравнению с контрольными животными, не получавшими данной терапии (рисунок). Как введение 8-ОН-DPAT, так и m-CPP оказывало антидепрессивный эффект в фазы проэструса и эструса у самок по сравнению с контролем.

Анализ полученных данных показал, что стимуляция 5-HT<sub>1A</sub>- или 5-HT<sub>2B/2C</sub>-подтипов серотониновых рецепторов в условиях низкого или высокого уровня эндогенных эстрогенов оказывает разнонаправленное влияние на проявления тревожного поведения и однонаправленное – на депрессивноподобное поведение в ключевые фазы полового цикла. Как 8-ОН-DPAT, так и m-CPP вызывали антидепрессивный эффект независимо от уровня эндогенных эстрогенов в организме самок крыс. С другой стороны, на фоне введения m-CPP

### Влияние m-CPP и 8-ОН-DPAT на тревожное поведение самок крыс

Фаза цикла	Время в “открытых рукавах”, сек	Время в “закрытых рукавах”, сек	Количество заходов в “открытые рукава”	Количество заходов в “закрытые рукава”
<i>Контрольные 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>Самки + m-CPP</i>				
Диэструс	85,9 ± 2,8	214,1 ± 4,2	1,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2
Проэструс	13,8 ± 0,8 <sup>#</sup>	286,2 ± 5,6	0,1 ± 0,02 <sup>#</sup>	3,9 ± 0,8
Эструс	86,8 ± 5,2 <sup>#</sup>	213,2 ± 7,2 <sup>#</sup>	3,6 ± 0,2 <sup>#</sup>	1,6 ± 0,4 <sup>#</sup>
<i>Самки + 8-ОН-DPAT</i>				
Диэструс	80,5 ± 3,2	219,5 ± 2,4	1,8 ± 0,2	2,4 ± 0,2
Проэструс	33,7 ± 3,2*	266,3 ± 4,4*	0,4 ± 0,1*	4,0 ± 0,2*
Эструс	41,2 ± 4,1*	258,8 ± 2,2*	0,4 ± 0,2*	4,0 ± 0,2*

**Примечание:** Отличие достоверно  $p < 0,05$ : \* – от самок в фазе диэструса; <sup>#</sup> – от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , количество животных в группах – 10.



Влияние *m*-CPP и 8-ОН-DPAT на депрессивноподобное поведение у самок крыс в различные фазы полового цикла.

Ось X – фазы цикла, ось Y – время неподвижности (сек). Светлые столбики – контрольные самки, светло-серые столбики – самки + *m*-CPP, черные столбики – самки + 8-ОН-DPAT

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от самок в фазе диэструса; # –  $p < 0,05$ , достоверное отличие от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , количество животных в группах – 10.

(стимуляция 5-НТ<sub>2В/2С</sub>-подтипов серотониновых рецепторов) была выявлена четкая модуляция тревожного поведения в зависимости от фазы полового цикла: при высоком уровне эндогенных эстрогенов проявляется анксиогенный эффект, тогда как при низком уровне эндогенных эстрогенов – анксиолитический эффект. В то же время, в условиях введения 8-ОН-DPAT (стимуляция 5-НТ<sub>1А</sub>-подтипа серотониновых рецепторов) каких-либо изменений тревожного поведения у самок крыс в течение полового цикла не было выявлено.

Следует отметить, что эффекты *m*-CPP на тревожное поведение самок в течение полового цикла строго детерминированы фазой полового цикла, тогда как его антидепрессивный эффект проявляется независимо от уровня эндогенных эстрогенов в организме. Можно говорить о том, что *m*-CPP в целом оказывает позитивный эффект на выраженность тревожно-депрессивноподобного поведения у самок, за исключением его анксиогенного эффекта при высоком уровне эндогенных эстрогенов в организме. С другой стороны, позитивный эффект 8-ОН-DPAT на депрессивноподобное поведение и отсутствие какого-либо эффекта на тревожное поведение проявляются вне зависимости от гормонального статуса самок в течение полового цикла, что указывает на отсутствие детерминированности данных эффектов от фазы полового цикла.

Известно, что подходы фармакотерапии антидепрессантами и транквилизаторами в условиях адекватного гормонального баланса направлены на восстановление медиаторной нейротрансмиссии, увеличение обмена биогенных аминов, а также стимуляцию функции 5-НТ-рецепторов [8, 12, 14]. При дисбалансе эстрогенов, для устранения аффективного состояния

важно создать условия сбалансированности и скоординированности между функциональной активностью гормональной системы и активностью нейромедиаторных систем. Можно полагать, что выраженный антидепрессивный эффект 8-ОН-DPAT в ключевые фазы полового цикла обусловлен не только его влиянием на 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторы, но и на гормональный фон, а также с адекватной нормализацией обмена моноаминов в гиппокампе и лимбической системе. Позитивные эффекты *m*-CPP на тревожно-депрессивное поведение, по-видимому, связаны с его комплексным влиянием на серотониновые рецепторы 2В/2С подтипов, что выражается в большей сбалансированности функционального состояния между нейромедиаторными системами и гипофизарно-овариальной системой.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенной роли 5-НТ<sub>1А</sub>- и 5-НТ<sub>2В/2С</sub>-подтипов серотониновых рецепторов в аффективном поведении у самок в различные фазы полового цикла. Результаты исследования указывают на необходимость дальнейшего изучения эффектов серотонинергических веществ в качестве средств для фармакокоррекции нарушений тревожно-депрессивного поведения в течение полового цикла.

## ВЫВОДЫ

1. Стимуляция 5-НТ<sub>1А</sub>- и 5-НТ<sub>2В/2С</sub>-подтипов серотониновых рецепторов оказывает антидепрессивный эффект в ключевые фазы полового цикла у самок крыс.
2. Стимуляция 5-НТ<sub>2В/2С</sub>-подтипов серотониновых рецепторов приводит к анксиогенному эффекту в фазу проэструса, тогда как в фазу эструса – анксиолитическому эффекту.
3. Стимуляция 5-НТ<sub>1А</sub>-подтипа серотониновых рецепторов не влияет на тревожное поведение в течение полового цикла у самок крыс.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 09-04-01765).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Д. Кириенко, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва (1969), сс. 55 – 57.
2. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ*. В кн.: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА Ремедиум., Москва (2000), сс. 126 – 130.
3. Н. Д. Ещенко, *Биохимия психических и нервных болезней*, Санкт-Петербургский Университет (2004).
4. С. Н. Мосолов, *Невролог. психиат.*, **10** (12 – 13), 560 – 565 (2002).
5. Z. Amin and C. N. Epperson, *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.*, **4**, 43 – 58 (2005).
6. C. L. Bethea, N. Z. Lu, C. Gundlan, and J. M. Streicher, *Front. Neuroendocrinol.*, **23**, 41 – 100 (2002).
7. A. H. Clayton, *J. Psychiatr. Pract.*, **14**, 13 – 21 (2008).

8. U. Halbreich, *Depres. Anxiety*, **17**, 107 – 110 (2003).
9. C. I. Jarvis, A. M. Lynch, and A. K. Morin, *Ann. Pharmacother.*, **42**, 967 – 978 (2008).
11. G. C. Lasiuk and K. M. Hegadoren, *Biol. Res. Nurs.*, **9**, 147 – 160 (2007).
12. 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 Pp.
13. R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, and M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379 – 391 (1978).
14. A. J. Rapkin and S. A. Winer, *Expert. Opin. Pharmacol.*, **9**, 429 – 445 (2008).

Поступила 07.09.09

## EFFECTS OF 5-HT<sub>1</sub> AND 5-HT<sub>2</sub> SEROTONIN RECEPTORS ON ANXIETY- AND DEPRESSION-LIKE BEHAVIOR IN FEMALE RATS

Yu. O. Fedotova

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Makarov emb. 6, St. Petersburg, 199034, Russia  
e-mail: julia.fedotova@mail.ru

The influence of the chronic (14-day) administration of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT (0.05 mg/kg, s.c.) and 5-HT<sub>2B/2C</sub> receptor agonist m-CPP (0.5 mg/kg, i.p.) on the anxiety- and depression-like behavior has been studied in adult female rats during key phases of the ovarian cycle. The chronic administration of m-CPP at the estrous phase produced an anxiolytic effect, while at the proestrous phase, the same drug produced an anxiogenic effect. At the same time, both 8-OH-DPAT and m-CPP exhibited pronounced antidepressant effect irrespective of the ovarian cycle phase.

**Key words:** 8-OH-DPAT, m-CPP, 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors, anxiety, depression, ovarian cycle, female rats