

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ВЛИЯНИЕ ТАМОКСИФЕНА НА ТРЕВОЖНОСТЬ У ИНТАКТНЫХ И ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ САМОК КРЫС

С. Б. Казакова, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов<sup>1</sup>

Изучали влияние селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена (10 мг/кг, внутривнутрибрюшинно ежедневно в течение 14 дней) на поведенческий статус самок крыс в различные фазы полового цикла и при дефиците эстрогенов. В тестах приподнятый “крестообразный” лабиринт и “открытое поле” введение тамоксифена интактным самкам сопровождалось анксиолитическим или анксиогенным эффектами в зависимости от фазы полового цикла. Овариоэктомия (ОЭ) приводила к резкому увеличению тревожности у крыс. При хроническом введении ОЭ самкам тамоксифен оказывал более выраженное анксиолитическое действие по сравнению с 17 $\beta$ -эстрадиолом. Полученные данные свидетельствуют о том, что тамоксифен оказывает модулирующее действие на тревожность в зависимости от уровня эстрогенов в крови.

**Ключевые слова:** тамоксифен, 17 $\beta$ -эстрадиол, овариоэктомия, тест “открытое поле”, приподнятый “крестообразный” лабиринт, самки крыс

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли женских половых гормонов — эстрогенов в патогенезе тревожности и механизмах формирования эмоционального статуса [16–18]. В связи с этим существенный интерес представляет группа препаратов, так называемых селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР), которые могут являться агонистами или антагонистами эстрадиола в зависимости от точки приложения их действия в организме [8, 15]. В клинической практике препараты из группы СМЭР — тамоксифен, ралоксифен, торемифен, дролоксифен имеют широкий спектр применения в качестве антиэстрогенных средств для лечения и профилактики гормонозависимых опухолей у пациентов обоего пола [2]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что наряду с противоопухолевым действием СМЭР могут быть эффективны в лечении остеопороза в климактерический период у женщин [2], а также способны снижать уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови пациентов [8].

Ряд работ посвящен изучению влияния СМЭР на когнитивный и аффективный статус в эксперименте [10, 15, 19]. Однако сравнительных исследований действия СМЭР на поведенческие процессы при естественных колебаниях уровня половых гормонов в течение полового цикла и при дефиците эстрогенов проводится недостаточно. В настоящей работе изучено

влияние стандартного представителя СМЭР тамоксифена на тревожное поведение. Согласно данным литературы, воздействие тамоксифена на высшие функции мозга неоднозначно [10, 16, 19]. Так, установлено, что тамоксифен (10 мг/кг внутривнутрибрюшинно) после однократного введения блокирует анксиолитический эффект куместрола, 17 $\beta$ -эстрадиола и диарилпропионитрила [19]. С другой стороны, показано, что тамоксифен и его метаболит — 4-гидрокси-тамоксифен оказывают нейропротекторное действие на базальные нейроны переднего мозга и гиппокампа, не изменяя при этом психоэмоциональный статус [8].

Целью настоящей работы явилась оценка влияния модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена на поведенческий статус самок крыс в различные фазы полового цикла и при дефиците эстрогенов.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 100 белых половозрелых самках крыс линии Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника Рапполово. Животных содержали 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). Для выполнения поведенческих тестов крысы были разделены на следующие группы по 8–10 особей в каждой: 1-я — интактные самки, получавшие физиологический раствор (контроль 1); 2-я — интактные самки, получавшие 17 $\beta$ -эстрадиол (“Сигма”, США) (0,5 мкг на животное, внутримышечно) в течение 14 дней ежедневно; 3-я — интактные самки, получавшие тамоксифен (“Орион”, Финляндия) (10 мг/кг внутривнутрибрюшинно)

<sup>1</sup> 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.

но) в течение 14 дней ежедневно; 4-я — авариоэктомированные (ОЭ) самки, получавшие масляный растворитель в эквивалентном объеме внутримышечно (контроль 2); 5-я — ОЭ самки, получавшие 17 $\beta$ -эстрадиол (“Сигма”, США) (0,5 мкг на животное, внутримышечно) в течение 14 дней ежедневно; 6-я — ОЭ самки, получавшие тамоксифен в течение 14 дней ежедневно; 7-я — ОЭ самки, получавшие 17 $\beta$ -эстрадиол и тамоксифен в течение 14 дней ежедневно.

Удаление яичников осуществляли согласно общепринятой методике [5]. Постоперационный период до начала введения препаратов составлял 2 недели. Эффективность действия экзогенного введения эстрадиола у ОЭ самок, а также фазы овариального цикла у интактных самок контролировали по влагиальным мазкам [3].

Уровень тревожности оценивали в тесте приподнятый “крестообразный” лабиринт [1, 4]. Поведение животных оценивали в тесте “открытое поле” [1, 4].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 12.0 (one — way ANOVA, post — hoc *t*-test).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте приподнятый “крестообразный” лабиринт у интактных самок в фазах диэструса и метэструса, которые характеризуются относительно низким уровнем эстрогенов в крови, время пребывания в “открытых” рукавах и число заходов в “открытые” рукава были значительно выше по сравнению с самками, находившимися в фазах проэструса и эструса, для которых характерно высокое содержание эстрогенов в крови (табл. 1). Хроническое введение 17 $\beta$ -эстрадиола интактным самкам нарушало эстральный цикл. Начиная с 3-го дня введения гормона, все самки находились в фазе эструса. При хроническом введении 17 $\beta$ -эстради-

ола интактным животным время нахождения в “открытых” рукавах было таким же, как в контроле 1 (диэструс), однако число заходов в “открытые” и “закрытые” рукава увеличивалось по сравнению с контрольными самками.

Следует отметить, что на момент первого введения тамоксифена группа интактных животных была сбалансирована таким образом, что одинаковое количество самок находилось в каждой стадии эстрального цикла ( $n = 9$ ). На 7 – 10-е сутки введения тамоксифена отмечалось нарушение овариального цикла. При этом фаза эструса отсутствовала. В тесте приподнятый “крестообразный” лабиринт у интактных самок, получавших тамоксифен, в фазе диэструса был зарегистрирован фризинг (иммобильность) в течение всего тестируемого периода времени, рассматриваемый как возможная защитная реакция на внешнюю угрозу. Число заходов этих животных в “открытые” и “закрытые” рукава лабиринта было резко снижено по сравнению с данными показателями у контрольных крыс (табл. 1). На фоне хронического введения тамоксифена время пребывания в “открытых” рукавах крыс в фазе проэструса значительно увеличивалось по сравнению с контрольной группой животных, находящихся в соответствующей фазе цикла. При этом у крыс число заходов в “открытые” рукава было увеличено в 2 раза и снижено количество заходов в “закрытые” рукава по сравнению с контролем 1 ( $p < 0,05$ ). В фазе метэструса время пребывания в “открытых” рукавах лабиринта самок, получавших тамоксифен, существенно не отличалось от показателей у интактных крыс (табл. 1). Число заходов этих животных в “открытые” рукава было таким же, как в контрольной группе. Однако число заходов в “закрытые” рукава было снижено в 1,5 раза по сравнению с контролем 1.

Овариоэктомия резко снижала время пребывания животного и число заходов в “открытые” рукава по

Таблица 1. Влияние тамоксифена на поведение интактных самок крыс в приподнятом “крестообразном” лабиринте

Группа животных ( $n = 10$ )	Время в “открытых” рукавах, с	Время в “закрытых” рукавах, с	Количество заходов	
			в “открытые” рукава	в “закрытые” рукава
<i>Интактные самки + физраствор (контроль 1)</i>				
Диэструс	86,0 $\pm$ 6,2	214,0 $\pm$ 8,6	1,2 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,4
Проэструс	36,4 $\pm$ 3,4*	263,6 $\pm$ 6,4*	1,0 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,2*
Эструс	42,6 $\pm$ 4,2*	257,4 $\pm$ 8,4*	1,0 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,6*
Метэструс	80,0 $\pm$ 4,8	220,0 $\pm$ 10,2	1,4 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,4
<i>Интактные самки + 17<math>\beta</math>-эстрадиол</i>				
Эструс	80,3 $\pm$ 3,0	219,7 $\pm$ 2,9	3,4 $\pm$ 0,2 <sup>&amp;</sup>	4,4 $\pm$ 0,3 <sup>&amp;</sup>
<i>Интактные самки + тамоксифен</i>				
Диэструс	299,3 $\pm$ 0,7** <sup>§</sup>	10,0 $\pm$ 8,9** <sup>§</sup>	0,1 $\pm$ 0,01** <sup>§</sup>	0,3 $\pm$ 0,1** <sup>§</sup>
Проэструс	220,0 $\pm$ 4,6** <sup>#</sup>	70,0 $\pm$ 3,5**	2,0 $\pm$ 0,2** <sup>#</sup>	3,0 $\pm$ 0,2** <sup>#</sup>
Эструс	<i>Фаза отсутствовала</i>			
Метэструс	105,0 $\pm$ 2,6** <sup>#</sup>	190,0 $\pm$ 5,6	1,5 $\pm$ 0,2 <sup>#</sup>	1,5 $\pm$ 0,2 <sup>#</sup>

**Примечание.** Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению: \* — с фазами полового цикла в контрольной группе, <sup>&</sup> — с контролем 1 (диэструс), \*\* — с контролем 1, <sup>#</sup> — с фазами полового цикла в группе животных, получавших тамоксифен, <sup>§</sup> — в указанную фазу наблюдался фризинг.

сравнению с интактными самками, находящимися в стадии диэструса (фаза покоя) — контроль 1 (табл. 2). При введении  $17\beta$ -эстрадиола ОЭ крысам отмечалось некоторое увеличение времени пребывания животного в “открытых” рукавах по сравнению с контролем 2, однако этот показатель был ниже, чем в контроле 1. Число заходов в “открытые” и “закрытые” рукава у ОЭ крыс на фоне введения  $17\beta$ -эстрадиола не отличалось от показателей в контроле 2. Хроническое введение тамоксифена ОЭ самкам крыс приводило к увеличению продолжительности времени нахождения в “открытых” рукавах по сравнению с контролем 1 и 2, а также с группой животных, получавших  $17\beta$ -эстрадиол. Число заходов в “открытые” рукава лабиринта у ОЭ крыс, получавших тамоксифен, повышалось в 2 раза по сравнению с контролем 2 и с группой самок, получавших  $17\beta$ -эстрадиол, но не отличалось от контроля 1. Число заходов в “закрытые” рукава у ОЭ самок на фоне введения тамоксифена снижалось по сравнению с контролями 1, 2 и группой ОЭ крыс, получавшей  $17\beta$ -эстрадиол. Сочетанное введение  $17\beta$ -эстрадиола и тамоксифена ОЭ животным снижало время пребывания в “открытых” рукавах и число заходов в “открытые” рукава по сравнению с контролем 1. При этом время пребывания животных указанной группы в “открытых” рукавах было выше, а число заходов в эти рукава таким же по сравнению с контролем 2. Кроме того, время нахождения в “открытых” рукавах лабиринта, а также число заходов в эти рукава ОЭ самок, получавших  $17\beta$ -эстрадиол вместе с тамоксифеном, не отличалось от группы животных, получавших только  $17\beta$ -эстрадиол, и было значительно ниже показателей в группе самок, которые получали только тамоксифен.

В тесте “открытое поле” у интактных животных горизонтальная и вертикальная двигательная активность существенно не различались в фазах диэструса, эструса и метэструса, в то время как в стадию проэструса данные показатели были значительно снижены (табл. 3). В фазах проэструса и эструса число обследованных животными “норок” было в 2 раза выше по сравнению с количеством обследованных “норок” у

самок в фазе диэструса. Исследовательская активность значительно увеличивалась у самок крыс в стадию метэструса по сравнению с животными, находящимися в фазе диэструса. На показатели эмоционального поведения (груминг, дефекация) фазы эстрального цикла не оказывали влияния. Хроническое введение  $17\beta$ -эстрадиола интактным животным понижало горизонтальную двигательную активность, число вертикальных стоек и количество актов груминга, при этом число обследованных “норок” и эмоциональная реактивность (дефекация) были повышены по сравнению с контролем 1 (диэструс). Введение тамоксифена интактным самкам достоверно повышало горизонтальную двигательную активность ( $p < 0,05$ ), но снижало количество вертикальных стоек и эмоциональность независимо от естественных колебаний уровня эстрогенов в крови (табл. 3). Наряду с этим у самок крыс, получавших тамоксифен, в фазе диэструса исследовательская активность увеличивалась в 2 раза по сравнению с контролем 1. У животных в фазу проэструса на фоне введения тамоксифена число обследованных “норок” не отличалось от показателей у интактных самок, находящихся в той же фазе. Однако у животных в фазу метэструса данный препарат угнетал исследовательское поведение.

Овариоэктомия существенно не изменяла параметры поведенческих реакций животных (табл. 4). Введение  $17\beta$ -эстрадиола ОЭ крысам в 1,8 раза понижало горизонтальную двигательную активность ( $p < 0,05$ ), а также представленность груминга ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными (контроль 1) и контрольными ОЭ крысами. Кроме того, у данной группы животных отсутствовал эмоциональный компонент поведения по сравнению с контролями 1 и 2. Хроническое введение тамоксифена ОЭ животным значительно увеличивало горизонтальную двигательную ( $p < 0,05$ ) и исследовательскую активность ( $p < 0,05$ ) и снижало число вертикальных стоек ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролями 1, 2 и группой ОЭ животных, которым вводили  $17\beta$ -эстрадиол. Эмоциональный и груминговый компоненты были угнетены по сравнению с контролями 1

Таблица 2. Влияние тамоксифена и  $17\beta$ -эстрадиола на поведение овариоэктомизированных (ОЭ) самок крыс в приподнятом “крестообразном” лабиринте

Группа животных ( $n = 10$ )	Время в “открытых” рукавах, с	Время в “закрытых” рукавах, с	Количество заходов	
			в “открытые” рукава	в “закрытые” рукава
Интактные самки (диэструс) + физраствор (контроль 1)	86,0 ± 6,2	214,0 ± 8,6	1,2 ± 0,4	2,0 ± 0,4
ОЭ самки + масляный растворитель (контроль 2)	44,0 ± 3,2*	256,0 ± 5,6*	0,5 ± 0,2*	4,0 ± 0,2*
ОЭ + $17\beta$ -эстрадиол	74,0 ± 4,2**	236,0 ± 4,2	0,5 ± 0,2*	3,0 ± 0,6
ОЭ + тамоксифен	98,8 ± 5,4 <sup>#</sup>	228,0 ± 10,8**	1,1 ± 0,4** <sup>#</sup>	1,6 ± 0,4** <sup>#</sup>
ОЭ + $17\beta$ -эстрадиол + тамоксифен	68,8 ± 4,2* ** <sup>#</sup>	231,3 ± 4,2**	0,4 ± 0,1* <sup>#</sup>	1,3 ± 0,3** <sup>#</sup>

**Примечание.** Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению: \* — с контролем 1, \*\* — с контролем 2, <sup>#</sup> — с группой ОЭ самок, получавших  $17\beta$ -эстрадиол, <sup>§</sup> — с группой ОЭ самок, получавших тамоксифен.

2 и не отличались от таковых в группе ОЭ самок, получавших 17 $\beta$ -эстрадиол. При сочетанном введении ОЭ самкам 17 $\beta$ -эстрадиола и тамоксифена понижалась горизонтальная и вертикальная двигательная активность, число актов груминга по сравнению с контролем 1, 2 и с группами ОЭ животных, получавших 17 $\beta$ -эстрадиол или тамоксифен изолированно. Число обследованных “норок” повышалось по сравнению с обследованным количеством “норок” у интактных животных, не отличалось от показателей в группе ОЭ самок и животных, получавших 17 $\beta$ -эстрадиол, но значительно уменьшалось по сравнению с количеством исследованных “норок” в группе ОЭ крыс, получавших тамоксифен. Число болюсов дефекации в указанной группе было таким же, как в контроле 1.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что хроническое введение селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена интактным самкам оказывает разнонаправленное действие на степень тревожности в зависимости от естественных колебаний уровня эстрогенов в крови. Так, в тесте приподнятый “крестообразный” лабиринт животные в фазе диэструса на фоне введения тамоксифена демонстрировали характерный для высокого уровня тревожности фризинг, а также уменьшение числа заходов в “открытые” и “закрытые” рукава. Однако эти данные не коррелировали с результатами, полученными в тесте “открытое поле”. В условиях “открытого поля” указанный препарат в 2 раза увеличивал исследовательскую активность, при этом эмоциональное поведение было подавлено у самок, находящихся в фазе диэструса, что можно интерпретировать как характер поведения нетревожного животного [4]. В то же время тамоксифен понижал состояние тревожности у интактных крыс в фазу проэструса в тесте приподнятый “крестообразный” лабиринт, о чем говорит увеличение времени нахождения в “открытых” рукавах и повышение

числа заходов в них, а также угнетение эмоционального поведения в тесте “открытое поле”. У интактных самок в фазу метэструса на фоне введения тамоксифена показатели, полученные в тестах приподнятый “крестообразный” лабиринт и “открытое поле”, существенно не отличались от таковых у интактных крыс, находящихся в той же фазе цикла.

Вместе с тем у ОЭ самок тамоксифен увеличивал продолжительность пребывания и число заходов в “открытые” рукава в “крестообразном” лабиринте до значений, наблюдаемых у интактных самок в диэструсе. Эти данные коррелировали с повышением исследовательской активности в тесте “открытое поле”, что указывает на анксиолитический поведенческий профиль тамоксифена у ОЭ животных. По сравнению с ОЭ самками, которые получали только тамоксифен, сочетанное введение 17 $\beta$ -эстрадиола и тамоксифена повышало уровень тревожности в тесте приподнятый “крестообразный” лабиринт, что подтверждалось в тесте “открытое поле” угнетением исследовательской активности и повышением количества дефекаций (вегетативный показатель стресса). Полученные в этой серии результаты свидетельствуют о том, что эффекты тамоксифена проявляются в меньшей степени, возможно, из-за большей аффинности естественного лиганда эстрогеновых рецепторов 17 $\beta$ -эстрадиола.

Проведенное исследование указывает, что эффекты тамоксифена зависят от естественных колебаний эстрогенов в течение эстрального цикла у интактных животных и сопровождаются значительными изменениями аффективного поведения. Так, в фазу диэструса при естественном среднем уровне эстрогенов в крови животных хроническое введение модулятора эстрогеновых рецепторов вызывает анксиогенное действие, что выражается в преобладании фризинга. Однако при наиболее высоком уровне секреции эстрадиола в стадию проэструса тамоксифен проявляет анксиолитиче-

Таблица 3. Влияние тамоксифена на поведение интактных крыс-самок в тесте “открытое поле” в течение 180 с

Группа животных (n = 9)	Двигательная активность		Исследовательская активность	Эмоциональность	
	перемещение	вставание		груминг	дефекация
<i>Интактные самки + физраствор (контроль 1)</i>					
Диэструс	45,6 $\pm$ 2,4	11,6 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,4
Проэструс	26,8 $\pm$ 1,2*	2,8 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,2*	3,0 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,2
Эструс	63,7 $\pm$ 3,8*	14,7 $\pm$ 1,8	3,7 $\pm$ 0,4*	3,3 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,2
Метэструс	55,6 $\pm$ 2,8	12,3 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,6*	3,8 $\pm$ 0,8	0,6 $\pm$ 0,02
<i>Интактные самки + 17<math>\beta</math>-эстрадиол</i>					
Эструс	22,9 $\pm$ 1,2 <sup>&amp;</sup>	2,3 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,2 <sup>&amp;</sup>	5,0 $\pm$ 0,7 <sup>&amp;</sup>
<i>Интактные самки + тамоксифен</i>					
Диэструс	77,1 $\pm$ 4,4**	8,1 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 0,4**	0,3 $\pm$ 0,09**	0,5 $\pm$ 0,1**
Проэструс	45,3 $\pm$ 2,1** <sup>#</sup>	2,6 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,1**	0,6 $\pm$ 0,02**
Эструс	<i>Фаза отсутствовала</i>				
Метэструс	80,3 $\pm$ 0,8**	1,5 $\pm$ 0,3**	5,1 $\pm$ 0,2** <sup>#</sup>	0,2 $\pm$ 0,02**	0,2 $\pm$ 0,01**

**Примечание.** Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению: \* — между фазами полового цикла в контрольной группе, <sup>&</sup> — с контролем 1 (диэструс), <sup>#</sup> — между фазами полового цикла в группе животных, получавших тамоксифен, \*\* — с контролем 1, <sup>§</sup> — с группой, получавшей 17 $\beta$ -эстрадиол.

ский эффект. Хроническое введение тамоксифена нарушает фазность полового цикла, что проявляется отсутствием у самок стадии эструса. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, которые также описывают нарушение эстрального цикла у самок при хроническом введении указанного препарата [6]. Вместе с тем в фазу метэструса при постепенном снижении уровня эндогенного эстрадиола тамоксифен не влияет на аффективное поведение животных.

В условиях искусственно созданного дефицита эстрогенов тамоксифен проявляет анксиолитический эффект, в то время как введение  $17\beta$ -эстрадиола не оказывает существенного влияния на характер тревожного поведения у ОЭ крыс. Однако сочетанное введение тамоксифена и  $17\beta$ -эстрадиола при дефиците эндогенных эстрогенов ослабляет действие тамоксифена на тревожное поведение животных.

Таким образом, поведенческие эффекты тамоксифена зависят от уровня эндогенного эстрадиола в крови животных. Возможно, такое действие указанного препарата связано с существованием двух форм эстрогеновых рецепторов (ЭР), имеющих разную афинность к стероидным и нестероидным лигандам [13 – 15]. Согласно данным литературы, тамоксифен проявляет высокую избирательность по отношению к  $\alpha$ -форме ЭР, являясь при этом антагонистом  $\beta$ -формы ЭР [11, 13]. Кроме того, тамоксифен оказывает воздействие на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. Так, являясь высоко активным лигандом позитивного типа  $\alpha$ -формы ЭР, тамоксифен вызывает прайминг гонадотропин-рилизинг гормона [7], снижает чувствительность клеток-мишеней к лютропину [12], увеличивает экспрессию гена  $17\alpha$ -ЭР [13] и повышает экспрессию гена рецептора прогестерона [7, 13]. Помимо этого, активация  $\alpha$ -ЭР приводит к торможению и угнетению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [11, 13]. Существуют данные о том, что тамоксифен блокирует эффекты введенного экзогенно  $17\beta$ -эстрадиола, на транспорт серотонина и синтез  $5\text{-HT}_{2A}$ -рецепторов в мозге крыс [14], в результате чего изменяется электрическая возбудимость головного мозга. Столь разнооб-

разное влияние тамоксифена на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему, а также на серотонинергическую медиаторную систему в головном мозге позволяет предполагать возможное вмешательство тамоксифена в патофизиологические механизмы ряда психических расстройств [9]. Можно предположить, что данный препарат оказывает воздействие на нейромедиаторные системы эстрогеноподобным образом, либо как антагонист эстрогенов, что может объяснить его эффекты на поведенческий статус. Анксиогенный эффект тамоксифена в фазу диэструса у крыс может быть связан как с блокадой  $5\text{-HT}_{2A}$ -рецепторов, так и с его возможным влиянием на лигандные участки связывания эстрогенового рецептора с гормоном, вследствие чего тамоксифен и  $17\beta$ -эстрадиол находятся в конкурентных отношениях. В фазу проэструса анксиолитическое действие тамоксифена, по-видимому, связано с ингибированием положительной обратной связи эстрогенов на высвобождение гонадотропных гормонов [14], в результате чего нарушается высвобождение фолликулярной жидкости с высоким содержанием эстрогенов. Отсутствие эструса, возможно, связано с угнетением предовуляторного выброса ЛГ и последующей овуляции, в результате чего нарушается формирование желтого тела. Фаза метэструса совпадает с лютеиновой фазой овариального цикла, которая характеризуется высоким содержанием прогестерона. Данный гормон повышает толерантность ЭР к эндогенным и экзогенным лигандам, что, по-видимому, нивелирует эффекты тамоксифена в указанную фазу.

Известно, что при дисбалансе эстрогенов для устранения тревожного состояния необходимо создать условия сбалансированности и скоординированности между физиологической активностью гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и активностью нейромедиаторных систем. Можно полагать, что выраженный анксиолитический эффект тамоксифена при недостатке эстрогенов связан не только с его влиянием на гормональный фон, но и на  $5\text{-HT}_{2A}$ -рецепторы [14]. Отсутствие эффектов тамоксифена на уровень тревожности при сочетанном введении с  $17\beta$ -эстрадиолом позволяет полагать, что при заданных концентрациях препаратов  $17\beta$ -эстрадиол является более аффинным

Таблица 4. Влияние тамоксифена на поведение овариэктомированных (ОЭ) крыс-самок в тесте “открытое поле” в течение 180 с

Группа животных ( $n = 9$ )	Двигательная активность		Исследовательская активность	Эмоциональность	
	перемещение	вставание		груминг	дефекация
Интактные самки (диэструс)+ физраствор (контроль 1)	45,6 ± 2,4	11,6 ± 0,4	1,6 ± 0,2	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,4
ОЭ (контроль 2)	60,8 ± 0,4 <sup>#</sup>	11,4 ± 1,2	2,5 ± 0,5	1,9 ± 0,02	1,8 ± 0,3
ОЭ + $17\beta$ -эстрадиол	34,2 ± 0,4* <sup>#</sup>	10,3 ± 1,2	2,4 ± 0,4	0,4 ± 0,2*	0
ОЭ + тамоксифен	110,0 ± 2,15* <sup>S#</sup>	4,8 ± 0,4* <sup>S#</sup>	10,2 ± 0,4* <sup>S#</sup>	0,5 ± 0,02*	0,6 ± 0,02*
ОЭ + $17\beta$ -эстрадиол + тамоксифен	17,0 ± 1,2 <sup>#S&amp;</sup>	2,8 ± 0,4 <sup>#S&amp;</sup>	3,4 ± 0,6 <sup>#&amp;</sup>	0,2 ± 0,02 <sup>#&amp;</sup>	2,8 ± 0,4* <sup>&amp;</sup>

**Примечание.** Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению: <sup>#</sup> — с контролем 1, \* — с контролем 2, <sup>S</sup> — по сравнению с группой ОЭ самок, получавших  $17\beta$ -эстрадиол, <sup>&</sup> — по сравнению с группой ОЭ самок, получавших тамоксифен.

лигандом эстрогеновых рецепторов структур головного мозга, что приводит к нивелированию действия тамоксифена.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии тамоксифена на характер аффективных расстройств, а также контроль гормонального статуса у интактных и ОЭ самок крыс.

## ВЫВОДЫ

1. Хроническое введение тамоксифена интактным самкам оказывает анксиогенный или анксиолитический эффекты, степень которых зависит от естественных колебаний уровня половых гормонов в крови.

2. Тотальная овариэктомия у крыс сопровождается комплексом поведенческих расстройств, в том числе повышением уровня тревожности.

3. Заместительная терапия 17 $\beta$ -эстрадиолом приводит к частичной коррекции тревожного поведения у овариэктомизированных (ОЭ) крыс.

4. Хроническое введение тамоксифена ОЭ самкам оказывает анксиолитический эффект.

5. Хроническое введение 17 $\beta$ -эстрадиола в комбинации с тамоксифеном ОЭ самкам ослабляет анксиолитический эффект последнего.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
2. А. М. Гарин, *Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли*, Триада, Москва (2005).

3. Я. М. Кабак, *Практикум по эндокринологии*, МГУ, Москва (1968).
4. А. В. Калуев, *Стресс, тревожность и поведение*, Киев (1998).
5. Я. Д. Киршенблат, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва (1969).
6. Е. В. Шекунова, *Эстроген-зависимая модуляция опиатной анальгезии и толерантности*, С-Петербург (2006).
7. C. Bellido, J. Martin de las Mulas, M. Tena-Sempere, et. al., *Neuroendocrinol.*, **77**, 425 – 435 (2003).
8. F. Cosman and R. Lindsay, *Endocrine Rev.*, **20**, 418 – 434 (1999).
9. J. L. Eberling, C. Wu, R. Tong-Turndeauigh, et. al., *NeuroImage*, **21**, 364 – 371 (2004).
10. K. O'Neill, S. Chen, and R. Diaz Brinton, *Exp Neurol.*, **188**, 268 – 278 (2004).
11. J. E. Sanchez-Criado, J. Martin de las Mulas, C. Bellido, et. al., *J. Endocrinol.*, **188**, 167 – 177 (2006).
12. J. E. Sanchez-Criado, P. Guelmes, C. Bellido, et. al., *Neuroendocrinol.*, **76**, 203 – 213 (2002).
13. J. E. Sanchez-Criado, J. Martin de las Mulas, C. Bellido, et. al., *J. Endocrinol.*, **184**, 59 – 68 (2005).
14. B. Summer, K. E. Grant, R. Rosie, et. al., *Mol. Br R*, **73**, 119 – 128 (2002).
15. M. K. Tee, I. Rogatsky, C. Tzagarakis — Foster, et al., *Mol. Biol. Cell.*, **15**, 1262 – 1272 (2004).
16. Trent D. Lund, Tomislav Rovis, C. J. Wilson, et al., *Endocrinol.*, **146**, 797 – 807 (2005).
17. A. A. Walf and C. A. Frye, *Neuropsychopharmacol.*, **30**, 1288 – 301 (2005).
18. A. A. Walf and C. A. Frye, *Neuropsychopharmacol.*, **31**, 1097 – 111 (2006).
19. A. A. Walf and C. A. Frye, *Neuropsychopharmacol.*, **30**, 1598 – 609 (2005).

Поступила 20.06.07

## EFFECT OF TAMOXIFEN ON THE ANXIETY IN OVARECTOMIZED FEMALE RATS

S. B. Kazakova, Yu. O. Fedotova, and N. S. Sapronov

Department of Neuropharmacology, Anichkov Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376, Russia

The effect of tamoxifen (estrogen receptor modulator) administered in a daily dose of 10 mg/kg (i.p.) over 14 days on the behavioral state of female rats has been studied in various phase of the sexual cycle and in the state of estrogen deficiency. In the elevated-plus-maze and open-field tests, the administration of tamoxifen to intact rats was accompanied by anxiolytic and/or anxiogenic effects, depending on the phase of the sexual cycle. The ovariectomy led to a sharp increase in the anxiety. The chronic administration of tamoxifen in ovariectomized female rats produced a stronger anxiolytic effect in comparison to 17 $\beta$ -estradiol. The results show that tamoxifen produces a modulating action on the state of anxiety, which depends on the estrogen level in the blood.