

ВЛИЯНИЕ 8-ОН-DPAT НА ДЕПРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В ГИППОКАМПЕ ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Ю. О. Федотова¹

Целью работы являлась оценка влияния хронического введения агониста 5-HT_{1A} рецепторов — 8-ОН-DPAT (0,05 мг/кг подкожно) и антагониста 5-HT_{1A} рецепторов — NAN-190 (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно), введенных изолированно или в комбинации с 17β-эстрадиолом (0,5 мкг на животное, внутримышечно), в течение 14 дней на депрессивное поведение и обмен моноаминов в гиппокампе взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок. Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта. Уровень моноаминов и их метаболитов определяли с помощью ВЭЖХ с электрохимическим детектором. Установлено, что хроническое введение 8-ОН-DPAT оказывает антидепрессивный эффект у ОЭ крыс. Хроническое введение 8-ОН-DPAT в сочетании с 17β-эстрадиолом ОЭ самкам усиливает антидепрессивное действие обоих веществ. Антидепрессивный эффект 8-ОН-DPAT у ОЭ крыс коррелирует с восстановлением адренергической, серотонинергической и дофаминергической передачи в гиппокампе. Полученные данные свидетельствуют о тесном взаимодействии овариальной гормональной системы и серотонинергической системы мозга в механизмах депрессии.

Ключевые слова: 8-ОН-DPAT, NAN-190, овариоэктомия, депрессия, ВЭЖХ, моноамины, эстрогены

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, в патофизиологических механизмах депрессии ведущая роль принадлежит снижению уровня адренергической и серотонинергической передачи в головном мозге, что выражается в низкой концентрации норадреналина (НА) и серотонина (СА) в синаптической щели, снижении чувствительности, связывающей способности и количества β-адренорецепторов, серотониновых рецепторов 1A и 2A подтипов [9]. Отмечено, что наиболее существенные изменения при депрессии происходят в гиппокампе — структуре головного мозга, которая, по мнению ряда авторов, принимает участие в развитии многочисленных нервно-психических заболеваний, связанных с нарушением эмоциональной сферы поведения [6, 7, 10].

С другой стороны, известно, что эстрогены оказывают контролирующее влияние на серотонинергическую систему мозга, а также вовлекаются в механизмы развития аффективных расстройств и депрессии [3]. Показано, что в климактерический период, после беременности, при гипоестрогении и в определенные периоды менструального цикла наблюдается повышенная частота возникновения случаев депрессии и биполярных расстройств [3, 8]. Учитывая столь тесные взаимодействия между овариальной гормональной и

серотонинергической медиаторной системами представляет интерес оценить роль серотонинергических рецепторов 1A подтипа (5-HT_{1A}) в депрессивном поведении и обмене моноаминов в условиях дефицита эстрогенов.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния хронического введения агониста 5-HT_{1A} рецепторов 8-ОН-DPAT и антагониста 5-HT_{1A} рецепторов NAN-190, введенных изолированно или в комбинации с 17β-эстрадиолом, в течение 14 дней на депрессивное поведение и обмен моноаминов в гиппокампе взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 80 белых половозрелых крысах-самках линии Вистар массой 180 – 200 г, полученных из питомника Рапполово. Животных содержали при естественном освещении и максимальной стандартизации температурного и пищевого режимов со свободным доступом к еде и воде. Все исследования проводили в первой половине дня (9.00 – 12.00). Животные были разделены на следующие группы: 1 — интактные самки, получавшие физиологический раствор (контроль 1); 2 — интактные самки, получавшие 8-ОН-DPAT (Sigma, Германия, 0,05 мг/кг подкожно) в течение 14 дней; 3 — интактные самки, получавшие NAN-190 (Sigma, Германия, 0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) в течение 14 дней; 4 — ОЭ самки, получавшие масляный растворитель внутримышечно (контроль 2); 5 — ОЭ самки, получавшие стандартную дозу эстрадиола (Sigma, Германия, 0,5 мкг на каждое животное,

¹ Отдел нейрофармакологии им. С. В. Аничкова (рук. — член-корр. РАНН Н. С. Сапронов) Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАНН, Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

внутримышечно) ежедневно в течение 14 дней, через 2 недели после операции удаления яичников; 6 — ОЭ самки, получавшие ежедневно 8-ОН-DPAT в течение 14 дней, через 2 недели после операции; 7 — ОЭ самки, получавшие ежедневно 8-ОН-DPAT в течение 14 дней, через 2 недели после кастрации, в комбинации с эстрадиолом в той же дозе, которую вводили ОЭ самкам; 8 — ОЭ самки, получавшие ежедневно NAN-190 в течение 14 дней, через 2 недели после кастрации; 9 — ОЭ самки, получавшие ежедневно NAN-190 в течение 14 дней, через 2 недели после кастрации, в комбинации с эстрадиолом в той же дозе, которую вводили ОЭ самкам. Для моделирования депрессии использовали самок, находящихся в фазе диэструса, поскольку это физиологическое состояние характеризуется сбалансированностью гормонального фона. Удаление яичников осуществляли согласно общепринятой методике [1]. Эффективность действия экзогенного введения эстрадиола у ОЭ самок, а также определение фаз овариального цикла у крыс оценивали по влагалищным мазкам.

Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта [4]. Характер обмена моноаминов в гиппокампе определяли до и после завершения поведенческого эксперимента. Животных декапитировали, на льду извлекали мозг и выделяли гиппокамп. Пробы помещали в жидкий азот. Выделенные структуры размельчали в гомогенизаторе стекло-тефлон при 4 °С и скорости вращения пестика 3000 об/мин с использованием в качестве среды выделения 0,1 н. HClO₄. Затем пробы центрифугировали при 14000 g в течение 7 мин при 4 °С, после чего супернатант был фильтрован через 0,2 мкм Millipore фильтр. Концентрацию дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (СА) и их метаболитов — 3,4-метгидроксифенилгликоля (МГФГ), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДО-ФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в гиппокампе определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором (ВЭЖХ) на "Beckman System Gold" с электрохимическим детектором LC-4C. 20 мкл супернатанта вводили в систему ВЭЖХ. Разделение пиков проходило в хроматографической колонке SperoClone 5μ ODS 2 (250 × 4,60 mm) с предколонкой SecurityGuard (ODS 4 mm L x 3,0 mm ID) производства "Phenomenex". Аналитическое время пробега пробы в хроматографической колонке составляло 18 мин при изократической скорости 1 мл/мин. В состав подвижной фазы входил 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 0,3 мМ октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8 % ацетонитрила (рН 3,2) [2]. Идентификацию и чистоту хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов.

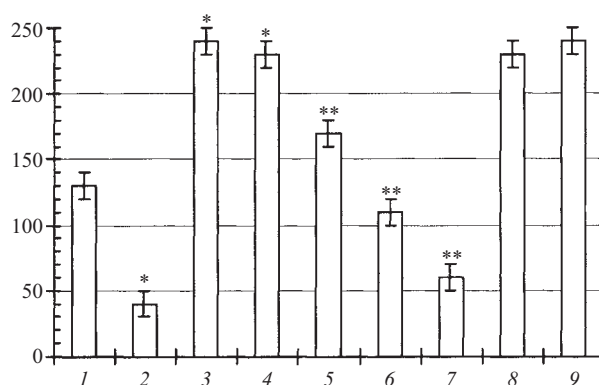
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью ANOVA-test и *t*-test при $p < 0,05$

с использованием пакета программ Statistica for Windows 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте Порсолта установлено, что хроническое введение агониста 5-НТ_{1A} рецепторов 8-ОН-DPAT intactным самкам (группа 2) приводило к снижению времени неподвижности ($p < 0,05$), тогда когда хроническое введение антагониста 5-НТ_{1A} рецепторов NAN-190 (группа 3) увеличивало время неподвижности по сравнению с intactными крысами (контроль 1, рисунок). В условиях дефицита эстрогенов у самок (группа 4) наблюдалось значительное повышение времени неподвижности по сравнению с intactными крысами (контроль 1). На фоне заместительной гормональной терапии 17β-эстрадиолом у ОЭ крыс-самок (группа 5) отмечалось уменьшение времени неподвижности по сравнению с контрольными ОЭ самками (контроль 2). Хроническое введение 8-ОН-DPAT ОЭ животным (группа 6) вызывало существенное ($p < 0,05$) понижение времени неподвижности по сравнению с контролем 2. Сочетанное введение 8-ОН-DPAT и 17β-эстрадиола ОЭ крысам (группа 7) приводило к усилению антидепрессивного эффекта обоих веществ, что выражалось в еще более резком уменьшении времени неподвижности по сравнению с контролем 2. В то же время в условиях изолированного или комбинированного с 17β-эстрадиолом введения NAN-190 у ОЭ самок (группы 8, 9) не происходило каких-либо достоверных изменений во времени неподвижности по сравнению с контролем 2.

Анализ нейрохимических показателей в гиппокампе выявил, что в условиях свободного поведения, т.е. до начала теста Порсолта, введение 8-ОН-DPAT или



Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на депрессивное поведение в тесте Порсолта у овариэктомированных (ОЭ) крыс-самок.

По оси абсцисс — группы животных: 1 — intactные крысы (контроль 1), 2 — intactные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 — intactные крысы + NAN-190, 4 — ОЭ крысы (контроль 2), 5 — ОЭ крысы + 17β-эстрадиол, 6 — ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 — ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17β-эстрадиол, 8 — ОЭ крысы + NAN-190, 9 — ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-эстрадиол. По оси ординат — время неподвижности, с. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем 1, ** — с контролем 2.

Таблица 1. Влияние хронического введения 8-ОН-ДРАТ или NAN-190 на обмен норадrenalина и серотонина в гиппокампе у овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок до начала теста Порсолта

Группа животных	НА, нг/мг	3,4-МГФГ, нг/мг	3,4-МГФГ/НА	СА, нг/мг	5-ГИУК, нг/мг	5-ГИУК/СА
Контроль 1 (интактные крысы)	0,7 ± 0,1	0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,01	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,4
Интактные крысы + 8-ОН-ДРАТ	0,7 ± 0,2	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Интактные крысы + NAN-190	0,7 ± 0,1	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,2	2,2 ± 0,4*
Контроль 2 (ОЭ крысы)	0,3 ± 0,1*	0,01 ± 0,001*	0,03 ± 0,002*	0,5 ± 0,1*	1,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2*
ОЭ крысы + 17β-эстрадиол	0,6 ± 0,1**	0,05 ± 0,001**	0,08 ± 0,01**	0,9 ± 0,1**	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2**
ОЭ крысы + 8-ОН-ДРАТ	0,6 ± 0,1**	0,02 ± 0,001**	0,03 ± 0,001**	1,5 ± 0,2**	0,9 ± 0,2**	1,8 ± 0,4
ОЭ крысы + 8-ОН-ДРАТ + 17β-эстрадиол	0,8 ± 0,2**	0,03 ± 0,001**	0,04 ± 0,002**	1,4 ± 0,2**	0,9 ± 0,2**	0,6 ± 0,1**
ОЭ крысы + NAN-190	0,7 ± 0,1**	0,03 ± 0,001**	0,04 ± 0,001**	0,5 ± 0,1**	0,7 ± 0,1**	1,9 ± 0,2
ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-эстрадиол	0,7 ± 0,1**	0,02 ± 0,001**	0,03 ± 0,001**	0,6 ± 0,1**	0,8 ± 0,1**	1,4 ± 0,2

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 значения достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем 1, ** — с контролем 2.

NAN-190 интактным крысам (группы 2, 3) не влияло на обмен моноаминов по сравнению с контрольными самками (контроль 1, табл. 1 и 2). Овариоэктомия (группа 4) приводила к достоверному ($p < 0,05$) снижению уровня НА, МГФГ, ДА, ГВК, СА, оборота НА при параллельном увеличении уровня ДОФУК, оборота ДА и СА по сравнению с контролем 1. Заместительное введение 17β-эстрадиола ОЭ самкам (группа 5) повышало концентрацию НА, МГФГ, ГВК, СА, оборот НА и снижало оборот СА по сравнению с контрольными ОЭ самками (контроль 2). Хроническое введение 8-ОН-ДРАТ изолированно или в комбинации с 17β-эстрадиолом ОЭ самкам (группы 6,7) достоверно увеличивало количество НА, МГФГ, ДА, СА ($p < 0,05$), при одновременном снижении количества ДОФУК, оборота ДА, СА по сравнению с контролем 2 (табл. 1 и 3). Хроническое введение NAN-190 одного или совместно с 17β-эстрадиолом ОЭ самкам (группы 8, 9) достоверно повышало уровень НА, МГФГ, ГВК,

оборот ГВК/ДА по сравнению с контролем 2 ($p < 0,05$).

После завершения теста Порсолта у контрольных интактных крыс (контроль 1) наблюдалось резкое падение содержания всех моноаминов и возрастание количества их метаболитов по сравнению с теми же крысами до начала моделирования депрессии. Такая картина в изменении обмена моноаминов отражает формирование у животных депрессивного состояния. Далее было выявлено, что 8-ОН-ДРАТ у интактных крыс с моделью депрессии (группа 2) достоверно увеличивал уровень НА, ДА и СА при одновременном снижении концентрации МГФГ и ГВК, что приводило к падению оборота всех биогенных аминов ($p < 0,05$) по сравнению с интактными самками (контроль 1, табл. 3 и 4). Напротив, введение NAN-190 депрессивным интактным самкам (группа 3) вызывало только повышение содержания метаболита НА ($p < 0,05$) и, соответственно, увеличение оборота НА по сравнению с контролем 1. У ОЭ крыс после теста Порсолта (группа 4) отмечалось существенное снижение уровня

Таблица 2. Влияние хронического введения 8-ОН-ДРАТ или NAN-190 на обмен дофамина в гиппокампе у овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок до начала теста Порсолта

Группа животных	ДА, нг/мг	ДОФУК, нг/мг	ГВК, нг/мг	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Контроль 1 (интактные крысы)	0,2 ± 0,01	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,1 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Интактные крысы + 8-ОН-ДРАТ	0,25 ± 0,01	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,01
Интактные крысы + NAN-190	0,3 ± 0,01	0,03 ± 0,002	0,01 ± 0,001	0,1 ± 0,03	0,04 ± 0,02
Контроль 2 (ОЭ крысы)	0,07 ± 0,01*	0,08 ± 0,01*	0,002 ± 0,0001*	1,1 ± 0,2*	0,03 ± 0,001*
ОЭ крысы + 17β-эстрадиол	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,006 ± 0,0002**	1,4 ± 0,4	0,09 ± 0,02**
ОЭ крысы + 8-ОН-ДРАТ	0,2 ± 0,01**	0,04 ± 0,001**	0,002 ± 0,0001**	0,2 ± 0,01**	0,01 ± 0,002**
ОЭ крысы + 8-ОН-ДРАТ + 17β-эстрадиол	0,3 ± 0,02**	0,03 ± 0,001**	0,002 ± 0,0001**	0,1 ± 0,01**	0,003 ± 0,0001**
ОЭ крысы + NAN-190	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,008 ± 0,001**	0,9 ± 0,1**	0,1 ± 0,01**
ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-эстрадиол	0,1 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,005 ± 0,001**	0,8 ± 0,1**	0,05 ± 0,01**

НА, ДА, ДОФУК, ГВК, оборота ДА и возрастание количества МГФГ, оборота НА и СА по сравнению с контролем 1. Компенсаторное введение 17 β -эстрадиола ОЭ самкам (группа 5) повышало концентрацию НА, ДА, ДОФУК, ГВК, СА, оборот ДА и снижало концентрацию МГФГ, оборот НА и СА по сравнению с контрольными ОЭ самками (контроль 2). Хроническое введение 8-ОН-ДРАТ изолированно или в комбинации с 17 β -эстрадиолом депрессивным ОЭ самкам (группы 6, 7) достоверно увеличивало количество НА, ДА, ДОФУК, ГВК и СА, оборота ДА/ДОФУК при одновременном снижении количества МГФГ, 5-ГИУК, оборота НА, СА и оборота ДА/ГВК по сравнению с контролем 2 (табл. 3 и 4). Следует отметить, что в условиях сочетанного введения 8-ОН-ДРАТ и 17 β -эстрадиола также происходило усиление действия этих веществ в отношении содержания НА и СА. Хроническое введение NAN-190 одного или совместно с 17 β -эстрадиолом депрессивным ОЭ самкам (группы 8,9) повышало уровень НА, ДА, ДОФУК, ГВК, СА и понижало уровень МГФГ, оборот НА и СА по сравнению с контролем 2 ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что аналогично эффекту 8-ОН-ДРАТ, при комбинированном введении NAN-190 с 17 β -эстрадиолом также наблюдалось усиление их влияния на уровень СА и его оборот.

Как видно из полученных данных, хроническое введение агониста или антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов оказывает разнонаправленное влияние на проявления депрессивного состояния и обмен моноаминов в гиппокампе у интактных и овариоэктомированных крыс-самок. Так, у интактных крыс введение 8-ОН-ДРАТ оказывало антидепрессивное действие, тогда как введение NAN-190, напротив, способствовало развитию более глубокого состояния депрессии. Данные литературы свидетельствуют о том, что однократное введение 8-ОН-ДРАТ (0,03 – 10 мг/кг, подкожно) у мышей-самцов или крыс-самцов дозозависи-

мо снижает время неподвижности в тесте Порсолта, тогда как введение другого антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов — спироксантрина (1 – 30 мг/кг, внутрь) не влияет или повышает время неподвижности [5]. Данные о сходном влиянии хронического введения агониста — 8-ОН-ДРАТ или антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов NAN-190 у интактных крыс-самок, находящихся в диэструсе, получены нами впервые. Согласно экспериментальным и клиническим исследованиям, тотальный или частичный недостаток эстрогенов в организме приводит к развитию ярко выраженного состояния депрессии. При этом заместительное введение эстрадиола уменьшает некоторые симптомы этого состояния, однако полностью их не устраняет [3, 8]. В наших условиях опыта также было отмечено развитие депрессивного состояния у ОЭ крыс-самок по сравнению с интактными самками и антидепрессивный эффект 17 β -эстрадиола у ОЭ крыс на фоне его хронического введения. Хроническое введение агониста 5-НТ_{1А} рецепторов 8-ОН-ДРАТ в условиях дефицита эстрогенов оказывало антидепрессивное действие, тогда как комбинированное его введение с 17 β -эстрадиолом приводило к суммации антидепрессивного действия обоих веществ. В то же время введение антагониста 5-НТ_{1А} рецепторов NAN-190 при овариоэктомии было неэффективным. Кроме того, на фоне введения данного препарата позитивный эффект 17 β -эстрадиола нивелировался. По-видимому, позитивный эффект 8-ОН-ДРАТ связан с действием на постсинаптические 5-НТ_{1А} рецепторы, что приводит к повышению их чувствительности и следовательно, к увеличению серотонинергической передачи. Усиление эффекта 8-ОН-ДРАТ и 17 β -эстрадиола может быть обусловлено модулирующим влиянием гормонального препарата на 5-НТ_{1А} рецепторы в мозге, что в конечном итоге вызывает более существенную стимуляцию серотонинергической передачи. Негативный эффект

Таблица 3. Влияние хронического введения 8-ОН-ДРАТ или NAN-190 на обмен норадrenalина и серотонина в гиппокампе у овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок после теста Порсолта

Группа животных	НА, нг/мг	3,4-МГФГ, нг/мг	3,4-МГФГ/НА	СА, нг/мг	5-ГИУК, нг/мг	5-ГИУК/СА
Контроль 1 (интактные крысы)	0,1 ± 0,01	0,01 ± 0,001	0,1 ± 0,01	0,4 ± 0,02	1,1 ± 0,2	2,8 ± 0,4
Интактные крысы + 8-ОН-ДРАТ	0,2 ± 0,02*	0,001 ± 0,0001*	0,005 ± 0,0001*	0,8 ± 0,04*	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,2*
Интактные крысы + NAN-190	0,1 ± 0,01	0,02 ± 0,002*	0,2 ± 0,1*	0,5 ± 0,03	1,05 ± 0,2	2,1 ± 0,4
Контроль 2 (ОЭ крысы)	0,05 ± 0,01*	0,04 ± 0,001*	0,8 ± 0,2*	0,4 ± 0,02	1,5 ± 0,2	3,8 ± 0,2*
ОЭ крысы + 17 β -эстрадиол	0,1 ± 0,01**	0,02 ± 0,001**	0,2 ± 0,02**	0,9 ± 0,01**	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2**
ОЭ крысы + 8-ОН-ДРАТ	0,7 ± 0,1**	0,02 ± 0,001**	0,03 ± 0,001**	1,8 ± 0,4**	0,8 ± 0,2**	0,4 ± 0,1**
ОЭ крысы + 8-ОН-ДРАТ + 17 β -эстрадиол	1,3 ± 0,2**	0,02 ± 0,001**	0,02 ± 0,002**	2,9 ± 0,4**	1,2 ± 0,2	0,4 ± 0,1**
ОЭ крысы + NAN-190	0,7 ± 0,1**	0,02 ± 0,001**	0,03 ± 0,001**	1,0 ± 0,2**	1,9 ± 0,2**	1,9 ± 0,2**
ОЭ крысы + NAN-190 + 17 β -эстрадиол	0,7 ± 0,1**	0,02 ± 0,001**	0,03 ± 0,001**	3,2 ± 0,6**	1,7 ± 0,4	0,5 ± 0,1**

Таблица 4. Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на обмен дофамина в гиппокампе у овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок после теста Порсолта

Группа животных	ДА, нг/мг	ДОФУК, нг/мг	ГВК, нг/мг	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Контроль 1 (интактные крысы)	0,03 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,007 ± 0,001	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,01
Интактные крысы + 8-ОН-DPAT	0,06 ± 0,01*	0,03 ± 0,001	0,004 ± 0,001*	0,5 ± 0,1	0,07 ± 0,01*
Интактные крысы + NAN-190	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,002	0,006 ± 0,1	1,0 ± 0,3	0,3 ± 0,02
Контроль 2 (ОЭ крысы)	0,01 ± 0,001*	0,001 ± 0,0001*	0,001 ± 0,0001*	0,1 ± 0,02*	0,1 ± 0,01*
ОЭ крысы + 17β-эстрадиол	0,05 ± 0,01**	0,03 ± 0,01**	0,004 ± 0,002**	0,6 ± 0,1**	0,08 ± 0,02
ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT	0,1 ± 0,01**	0,04 ± 0,001**	0,001 ± 0,0001**	0,4 ± 0,1**	0,01 ± 0,002**
ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17β-эстрадиол	0,2 ± 0,02**	0,08 ± 0,01**	0,001 ± 0,0001**	0,4 ± 0,1**	0,01 ± 0,002**
ОЭ крысы + NAN-190	0,2 ± 0,01**	0,04 ± 0,001**	0,008 ± 0,001**	0,2 ± 0,02**	0,04 ± 0,002**
ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-эстрадиол	0,09 ± 0,01**	0,09 ± 0,01**	0,005 ± 0,001**	0,2 ± 0,01**	0,06 ± 0,01**

NAN-190 при его комбинированном введении с 17β-эстрадиолом может быть связан как с блокадой 5-HT_{1A} рецепторов, так и с его возможным влиянием на лигандные участки связывания эстрогенового рецептора с гормоном, вследствие чего NAN-190 и 17β-эстрадиол находятся в конкурентных отношениях между собой.

При анализе данных теста Порсолта и обмена моноаминов в гиппокампе обращает на себя внимание наличие корреляции. Так, антидепрессивный эффект 8-ОН-DPAT у интактных крыс коррелирует с увеличением адренергической, дофаминергической и серотонинергической передачи в гиппокампе, тогда как NAN-190 не оказывал подобного действия. У ОЭ крыс на фоне введения 8-ОН-DPAT одного или с 17β-эстрадиолом прослеживается четкая корреляция между увеличением количества НА, СА, ДА и снижением их метаболитов с одной стороны и антидепрессивным эффектом этого препарата — с другой. Кроме того, усиление антидепрессивного эффекта 8-ОН-DPAT и 17β-эстрадиола у ОЭ крыс совпадает с усилением действия этих веществ на уровень НА и СА в гиппокампе. Интересно отметить, что увеличение серотонинергической и адренергической передачи у ОЭ крыс наблюдается и при введении NAN-190, а в условиях его комбинации с 17β-эстрадиолом отмечается даже усиление действия на содержание НА и СА. Однако положительные изменения нейрхимических показателей в гиппокампе на фоне NAN-190 не коррелируют с его негативным влиянием на депрессивное поведение ОЭ крыс. Известно, что стратегия терапии антидепрессантами в условиях нормального гормонального баланса направлена на восстановление медиаторной передачи, увеличение уровня биогенных аминов, а также стимуляцию функции 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов [7, 9, 10]. При дисбалансе эстрогенов для устранения депрессии важно создать условия сбалансированности и скоординированности между функциональной активностью гормональной системы и активностью медиаторных

систем. Можно полагать, что выраженный антидепрессивный эффект 8-ОН-DPAT в комбинации с 17β-эстрадиолом при недостатке эстрогенов связан не только с их влиянием на гормональный фон, но и на 5-HT_{1A} рецепторы, а также с адекватной нормализацией обмена моноаминов в гиппокампе. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанное использование медиаторного и гормонального препаратов целесообразно для улучшения эмоциональных расстройств при гормональном дисбалансе.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое введение агониста 5-HT_{1A} рецепторов 8-ОН-DPAT оказывает антидепрессивный эффект у овариоэктомированных (ОЭ) крыс.
2. Хроническое введение 8-ОН-DPAT в сочетании с 17β-эстрадиолом ОЭ самкам усиливает антидепрессивное действие обоих веществ.
3. Антидепрессивный эффект 8-ОН-DPAT у ОЭ крыс коррелирует с восстановлением адренергической, серотонинергической и дофаминергической передачи в гиппокампе.
4. Хроническое введение антагониста 5-HT_{1A} рецепторов NAN-190 изолированно или в комбинации с 17β-эстрадиолом не вызывает антидепрессивный эффект у ОЭ крыс.

Работа выполнена при поддержке РФФИ грант № 04 – 04 – 49025.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Д. Киршенблат, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва, (1969), сс. 55 – 57.
2. И. И. Мирошниченко, В. С. Кудрин, К. С. Раевский, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 26 – 29 (1988).
3. C. L. Bethea, N. Z. Lu, C. Gundlan, et al., *Front. Neuroendocrinol.*, **23**, 41 – 100 (2002).
4. M. Bourin, D. Pharm, E. Mocaer, et al., *Rev. Psychiatr. Neurosci.*, **29**, 126 – 133 (2004).
5. G. P. Luscombe, K. F. Martin, L. J. Hutchins, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **108**, 669 – 677 (1993).

6. H. Manji, W. C. Drevets, and D. S. Charney, *Nat. Med.*, **7**, 541 – 547 (2001).
7. B. S. McEwen, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **5**, 205 – 216 (1999).
8. B. S. McEwen and S. E. Alves, *Endocrine Rew.*, **20**, 279 – 307 (2000).
9. 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 p.
10. L. Santarelli, M. Saxe, C. Gross, et al., *Science*, **301**, 805 – 809 (2003).

Поступила 18.03.05.

INFLUENCE OF 8-OH-DPAT ON THE DEPRESSION BEHAVIOR AND MONOAMINE METABOLISM IN HIPPOCAMPUS OF OVARIECTOMIZED RATS

Yu. O. Fedotova

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

The influence of the chronic administration of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT (0.05 mg/kg, s.c.) and the 5-HT_{1A} receptor antagonist NAN-190 (0.1 mg/kg, i.p.) alone or in combination with 17 β -estradiol (0.5 μ g per animal, i.m.) for 14 days on the depression behavior and the monoamine level in hippocampus has been studied in adult ovariectomized (OVX) female rats. The model of depression in rats was realized under the Porsolt test conditions. The levels of monoamine and its metabolites were determined using HPLC. It was established that the chronic administration of 8-OH-DPAT alone produces an antidepressant effect in OVX rats. The chronic administration of 8-OH-DPAT in combination with 17 β -estradiol potentiated the antidepressant action of both preparations. The antidepressant effect of 8-OH-DPAT in OVX rats was correlated with the restoration of noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic neurotransmission in the hippocampus. The obtained data are indicative of a close interaction between the ovarian hormonal system and the cerebral serotonergic system in the realization of depression mechanisms.