

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ m-CPP И КЕТАНСЕРИНА У САМОК КРЫС В ТЕЧЕНИЕ ПОЛОВОГО ЦИКЛА

Ю. О. Федотова<sup>1</sup>

Исследовали влияние хронического введения (14 дней) агониста 5-HT<sub>2B/2C</sub> подтипа серотониновых рецепторов — m-CPP (0,5 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и антагониста 5-HT<sub>2A/2C</sub> подтипа серотониновых рецепторов — кетансерина (0,1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) самкам в различные фазы полового цикла на эмоциональные формы поведения животных. Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта. Уровень тревожности оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”. Установлено, что кетансерин оказывает антидепрессивный и анксиолитический эффекты у крыс в фазах эструса и проэструса. Введение m-CPP также приводило к антидепрессивному эффекту в фазах эструса и проэструса. При этом была выявлена четкая модуляция тревожного поведения в зависимости от фазы полового цикла: при высоком уровне эндогенных эстрогенов проявляется анксиолитический эффект, тогда как при низком уровне эндогенных эстрогенов — анксиогенный эффект. Полученные данные указывают на взаимодействие овариальной гормональной системы и серотонинергической системы мозга в механизмах тревожного поведения и депрессии.

**Ключевые слова:** m-CPP, кетансерин, 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы, тревожность, депрессия, половой цикл, крысы-самки

### ВВЕДЕНИЕ

Серотонин принимает участие практически во всех жизненно важных функциях организма, в том числе в регуляции многих форм поведения [2, 6]. В соответствии с современными представлениями в основе патофизиологических механизмов эмоциональных расстройств ведущая роль принадлежит снижению уровня адренергической и серотонинергической нейротрансмиссии в головном мозге, что выражается в низкой концентрации норадреналина и серотонина в синаптической щели, в снижении чувствительности, связывающей способности и количества β-адренорецепторов, 5-HT<sub>1</sub>- и 5-HT<sub>2</sub>-типов серотониновых рецепторов [10].

С другой стороны, известно, что эстрогены оказывают контролирующее влияние на серотонинергическую систему мозга, а также вовлекаются в механизмы развития биполярных расстройств, тревожности и депрессии [4, 14, 16]. Показано, что в климактерический период, после беременности, при гипоэстрогении и в определенные периоды менструального цикла у женщин наблюдается повышенная частота возникновения депрессии и биполярных расстройств [5, 6, 10]. Ряд наблюдений предполагает, что нормально функционирующий менструальный цикл может изменять выраженность симптомов первичных психических расстройств. Отмечается зависимое от фазы цикла обострение симптомов у психических больных (с манией или шизофренией), у которых симптоматика нарастает по интенсивности перед менструацией и ослабевает после нее. Описано ухудшение симптомов депрессии

у женщин с хроническими депрессивными заболеваниями [7, 9, 11]. Симптомы, наблюдающиеся у женщин с пременструальными дисфорическими расстройствами, схожи в общей популяции женщин и характеризуются подавленным настроением, тревожностью, нарушениями сна, утомляемостью, раздражительностью и соматическими симптомами, присущими лютеиновой фазе [13, 15].

Целью настоящей работы являлась оценка влияния хронического введения агониста 5-HT<sub>2B/2C</sub>-рецепторов — m-CPP и антагониста 5-HT<sub>2A/2C</sub> рецепторов — кетансерина на тревожное и депрессивноподобное поведение у самок крыс в течение полового цикла.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 270 белых беспородных половозрелых крысах-самках в возрасте 4–5 месяцев массой 190–220 г, полученных из питомника Рапполово, в условиях хронического эксперимента. Животных содержали в виварии в условиях 24-часового фоторежима (12 ч день : 12 ч ночь, включение света в 7:00), контролируемой температуры (22 ± 2 °C) и влажности (65 ± 10 %) воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм). Все животные были адаптированы к рукам экспериментатора до начала экспериментов. Все исследования проводились в утренние часы (10.00–13.00). Для выполнения каждой методики крыс разделяли на группы по 8–10 особей в каждой.

Все химические препараты были получены из компании “Сигма” (США). В качестве агониста 5-HT<sub>2B/2C</sub> серотониновых рецепторов использовали m-CPP [1-(m-хлорофенил)пиперазин] (0,5 мг/кг внутривнутрибрю-

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

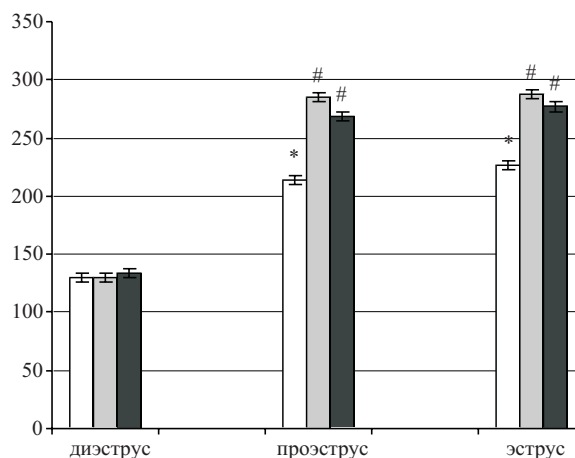
шинно), в качестве антагониста 5-НТ<sub>2A/2C</sub> серотониновых рецепторов — кетансерин (0,1 мг/кг внутривенно). Химические препараты растворяли в дистиллированной воде с добавлением диметилсульфоксида и вводили в объеме 0,1 мл на крысу массой 200 г. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество растворителя. Введение всех химических препаратов осуществлялось в течение 14 дней до начала поведенческих тестов.

Определение фаз полового цикла (диэструс, проэструс, эструс) у крыс проводили с использованием характерных морфологических признаков по мазкам согласно описанию [3]. В эксперименты отбирали самок, у которых наблюдали стабильный 4-дневный эстральный цикл.

Для выполнения каждой поведенческой методики крыс разделяли на следующие 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 m-CPP, группа 5 — самки крыс в фазе эструса, получавшие m-CPP, группа 6 — самки крыс в фазе проэструса, получавшие m-CPP, группа 7 — самки крыс в фазе диэструса, получавшие кетансерин, группа 8 — самки крыс в фазе эструса, получавшие кетансерин, группа 9 — самки крыс в фазе проэструса, получавшие кетансерин.

Моделирование депрессии у крыс осуществляли в тесте Порсолта [12]. Уровень тревожности у животных определяли с использованием теста “приподнятый крестообразный лабиринт” [1].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа two-way ANOVA test с последую-



Влияние m-CPP и кетансерина на депрессивноподобное поведение у самок крыс в различные фазы полового цикла.

По оси абсцисс — фазы цикла; по оси ординат — время неподвижности (с). Светлые столбики — контрольные самки, серые — самки + m-CPP, черные столбики — самки + кетансерин.

Отличие достоверно ( $p < 0,05$ ): \* — от самок в фазе диэструса; # — от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . В группах по 10 животных.

щим 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 ана-

### Влияние m-CPP и кетансерина на тревожное поведение самок крыс

Фаза цикла	Время в “открытых рукавах”, с	Время в “закрытых рукавах”, с	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#	286,2 ± 5,6	0,1 ± 0,02#	3,9 ± 0,8
Эструс	86,8 ± 5,2#	213,2 ± 7,2#	3,6 ± 0,2#	1,6 ± 0,4#
<i>Самки + кетансерин</i>				
Диэструс	83,5 ± 4,2	216,5 ± 2,4	1,6 ± 0,2	2,0 ± 0,6
Проэструс	84,0 ± 4,8#	216,0 ± 5,6#	2,8 ± 0,2#	0,6 ± 0,2#
Эструс	92,0 ± 6,2#	208,3 ± 4,6#	2,6 ± 0,2#	0,5 ± 0,2#

**Примечание.** Отличие достоверно ( $p < 0,05$ ): \* — от самок в фазе диэструса; # — от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . В группах по 10 животных.

лизе данных теста “приподнятый крестообразный лабиринт” ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе самок как в фазу эструса, так и в фазу проэструса уровень тревожности повышался по сравнению с фазой диэструса ( $p < 0,05$ ). Стимуляция 5-НТ<sub>2В/2С</sub> подтипа серотониновых рецепторов (введение m-CPP) в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме модулировала тревожность у самок (таблица). В фазу эструса на фоне введения m-CPP регистрировался анксиолитический эффект, тогда как в фазу проэструса, напротив, проявлялся анксиогенный эффект. В то же время, блокада 5-НТ<sub>2А/2С</sub> подтипа серотониновых рецепторов (введение кетансерина) однонаправленно оказывала анксиолитический эффект в условиях как низкого, так и высокого содержания эндогенных эстрогенов у самок (таблица).

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 продемонстрировал достоверные различия между контрольными и опытными группами при анализе результатов этого теста ( $p < 0,05$ ).

Как в фазу эструса, так и в фазу проэструса, уровень депрессивности у контрольных самок был повышен по сравнению с фазой диэструса ( $p < 0,05$ ) (рисунок). Сходным образом введение m-CPP или кетансерина оказывало антидепрессивный эффект как в фазу проэструса, так и в фазу эструса у самок (рисунок).

Анализ полученных данных выявил, что стимуляция 5-НТ<sub>2В/2С</sub> подтипов или блокада 5-НТ<sub>2А/2С</sub> подтипов серотониновых рецепторов в условиях низкого или высокого уровня эндогенных эстрогенов оказывает разнонаправленное влияние на проявления тревожного поведения и однонаправленное на депрессивно-подобное поведение в ключевые фазы полового цикла. Как кетансерин, так и m-CPP вызывали антидепрессивный эффект независимо от уровня эндогенных эстрогенов в организме самок крыс. С другой стороны, на фоне введения m-CPP (стимуляция 5-НТ<sub>2В/2С</sub> серотониновых рецепторов) была выявлена четкая модуляция тревожного поведения в зависимости от фазы полового цикла: в фазу проэструса при высоком уровне эндогенных эстрогенов проявляется анксиогенный эффект, тогда как в фазу эструса при низком уровне эндогенных эстрогенов — анксиолитический эффект. В то же время позитивный эффект кетансерина на тревожное поведение отмечался независимо от фазы полового цикла. Это свидетельствует о неодинаковой степени вовлеченности разных подтипов серотониновых рецепторов в механизмы тревожно-депрессивного поведения при изменениях гормонального фона на протяжении полового цикла.

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-депрессивно-подобного поведения у самок, за исключением его анксиогенного эффекта при высоком уровне эндогенных эстрогенов в организме. С другой стороны, позитивные эффекты кетансерина на депрессивно-подобное и тревожное поведение проявляются вне зависимости от гормонального статуса самок в течение полового цикла, что указывает на отсутствие детерминированности данных эффектов от фазы полового цикла.

Данные литературы свидетельствуют о том, что однократное введение самкам кетансерина (3 мг/кг внутривенно) за 30 мин до тестирования проявляло анксиолитический эффект в фазу диэструса, но анксиогенный — в фазы проэструса и эструса, при этом кетансерин в данной дозе не оказывал какого-либо влияния на тревожное поведение у самцов [8]. Следует отметить, что исследования, посвященные анализу зависимости между стимуляцией или блокадой серотониновых рецепторов и характером эмоционального статуса в течение полового цикла у самок, немногочисленны. Подобные исследования в большинстве случаев выполнены на самцах. Частичное несоответствие этих результатов с результатами, полученными в данном исследовании, может объясняться различиями в способах и дозах используемых веществ, полом и видом лабораторных животных.

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 [10]. При дисбалансе эстрогенов для устранения аффективного состояния важно создать условия сбалансированности и скоординированности между функциональной активностью гормональной системы и активностью нейромедиаторных систем. По-видимому, выраженные антидепрессивный и анксиолитический эффекты кетансерина в ключевые фазы полового цикла связаны не только с его влиянием на гормональный фон, но и на 5-НТ<sub>2А/2С</sub> рецепторы, а также с адекватной нормализацией обмена моноаминов в лимбической системе.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенной роли 5-НТ<sub>2А</sub>, 5-НТ<sub>2В</sub> и 5-НТ<sub>2С</sub> подтипов серотониновых рецепторов в аффективном поведении у самок в различные фазы полового цикла.

## ВЫВОДЫ

1. Хроническое введение m-CPP или кетансерина в ключевые фазы полового цикла у самок крыс приво-

дит к снижению выраженности депрессивноподобного поведения.

2. Хроническое введение m-CPP повышает уровень тревожности у самок крыс в фазу проэструса, тогда как в фазу эструса m-CPP, напротив, снижает уровень тревожности.

3. Хроническое введение кетансерина приводит к снижению уровня тревожности в течение полового цикла у самок крыс.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 126 – 130.
2. Н. Д. Ещенко, *Биохимия психических и нервных болезней*, Санкт-Петербургский Университет, Санкт-Петербург (2004).
3. Я. Д. Киршенблат, *Практикум по эндокринологии*, Высшая школа, Москва (1969), сс. 55 – 57.
4. Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, *Гормоны гипоталамо-гипофизарно-оваральной системы и мозг*, Формиздат, Санкт-Петербург (2009).
5. Z. Amin, C. N. Epperson, *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.*, **4**, 43 – 58 (2005).
6. C. L. Bethea, N. Z. Lu, C. Gundlan, J. M. Streicher, *Front. Neuroendocrinol.*, **23**, 41 – 100 (2002).
7. A. H. Clayton, *J. Psychiatr. Pract.*, **14**, 13 – 21 (2008).
8. G. Diaz-Veliz, T. Alarcon, C. Espinoza, N. Dussaubat, S. Mora, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **58**, 637 – 642 (1997).
9. G. C. Lasiuk, K. M. Hegadoren, *Biol. Res. Nurs.*, **9**, 147 – 160 (2007).
10. 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.
11. T. A. Pigott, *Psychiatry Clin. North Am.*, **26**, 621 – 672 (2003).
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. D. R. Rubinow, P. J. Schmidt *Psychoneuroendocrinology The Scientific Basis of Clinical Practice (Wolkowitz O., Rothschild A. Eds.)*, Am. Psychiatric. Publ. Inc., Washington-London., (2003), Pp. 245 – 280.
15. L. A. Rybaczuk, M. J. Bashaw, D. R. Pathak, et al., *BMC Womens Health.*, **5**, 5 – 12 (2005).
16. S. L. Sell, R. M. Craft, P. K. Seitz, et al., *Psychoneuroendocrinol.*, **33**, 1051 – 1060 (2008).

Поступила 26.02.10

## BEHAVIORAL EFFECTS OF m-CPP AND KETANSERINE DURING OVARIAN CYCLE 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

A comparative analysis of the influence of chronic administration of the 5-HT<sub>2B/2C</sub> receptor agonist, m-CPP (0.5 mg/kg, i.p.), and the 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor antagonist, ketanserine (0.1 mg/kg, i.p.) for 14 days on the anxiety and depressive-like behavior in the adult female rats was performed. The depression in rats was modeled using the Porsolt test. The anxiety level was assessed in the elevated plus maze test. It was established that ketanserine induced antidepressive and anxiolytic effects in females during estrous and proestrous periods. The m-CPP administration also resulted in antidepressive effect in both estrous and proestrous periods. A clear modulation was observed in the anxiety behavior as dependent on the ovarian cycle phases in rats treated with m-CPP: the anxiolytic effect was manifested at an increased level of estrogens, while anxiogenic effect was manifested at a reduced level of estrogens. It is suggested that 5-HT subtype receptors are involved to different extent in the mechanisms of anxiety-depressive-like behavior depending on the alterations of hormonal balance during the ovarian cycle. The data obtained are indicative of a close interaction between the ovarian hormonal and serotonergic systems of the brain in the mechanisms of anxiety and depression.

**Key words:** m-CPP, ketanserine, 5-HT<sub>2</sub> receptors, anxiety, depression, ovarian cycle, female rats