

АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СЕРТОНИНОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ У САМОК КРЫС

Федотова Ю. О., Фролова Г. А.¹

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург;

¹Донецкий национальный университет

В настоящее время представляет особый интерес изучение механизмов интегративно-взаимодействия эндокринной и нервной систем, нарушение которых может в значительной мере определять течение и характер многих когнитивно-аффективных расстройств, обусловленных изменениями гормонального статуса. Пристальное внимание в этой связи привлекают центральные механизмы взаимодействия гормональных и нервных факторов с вовлечением в этот процесс таких систем, как серотонинергическая нейромедиаторная система головного мозга и овариальная гормональная система. На сегодня установлена ключевая роль серотонинергической системы в реализации многих важных функций организма, в развитии психоэмоциональных состояний, а также ряда психопатологий [1–3]. Особый интерес в этом плане представляют постсинаптические серотониновые рецепторы второго типа (5-НТ₂), имеющие важное значение в регуляции различных типов поведения, а также в патогенезе ряда аффективных расстройств [3–5]. В возникновении таких расстройств ведущая роль принадлежит патологическим изменениям серотонинергической нейротрансмиссии в головном мозге. Наиболее существенные изменения при поведенческих нарушениях происходят в экстрагипоталамических структурах головного мозга — миндалине и гиппокампе, которые, по мнению ряда авторов, принимают участие в развитии многочисленных нервно-психи-

ческих заболеваний, связанных с нарушением эмоциональной сферы поведения [6, 7]. Полагают, что в основе патофизиологических механизмов аффективных расстройств существенная роль принадлежит изменению чувствительности, связывающей способности и экспрессии мРНК 5-НТ_{2A/2C}-подтипов рецепторов в экстрагипоталамических структурах мозга [8, 9].

С другой стороны, хорошо известно, что контролирующее влияние на серотонинергическую систему мозга оказывают эстрогены, которые также вовлекаются в механизмы развития биполярных расстройств, тревожности и депрессии [6, 10–14]. Исследователи полагают, что действие эстрогенов на серотонинергические нейроны опосредуется через нейроны, которые действительно экспрессируют эстрогеновые рецепторы, а аксоны этих нейронов проецируются на серотонинергические нейроны среднего мозга [2, 8, 12, 15].

Целью настоящей работы являлся сравнительный анализ влияния хронического введения агониста 5-НТ_{2B/2C}-подтипов рецепторов (m-CPP) и антагониста 5-НТ_{2A/2C}-подтипов рецепторов (кетансерина) на тревожное поведение самок крыс в течение полового цикла с параллельным проведением анализа рецепторного и гормонального статуса для выявления нейрохимических механизмов поведенческих эффектов серотонинергических веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 170 белых беспородных половозрелых самках крыс в возрасте 4–5 месяцев массой 190–220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все исследования проводились в утренние часы (10⁰⁰–13⁰⁰).

Для выполнения тестов животные были разделены на группы по 8–10 особей в каждой:

1 группа — самки в фазе диэструса, получавшие физиологический раствор (контроль);

2 группа — самки в фазе эструса, получавшие физиологический раствор (контроль);

3 группа — самки в фазе проэструса, получавшие физиологический раствор (контроль);

4 группа — самки в фазе диэструса, получавшие m-CPP;

5 группа — самки в фазе эструса, получавшие m-CPP;

6 группа — самки в фазе проэструса, получавшие m-CPP;

7 группа — самки в фазе диэструса, получавшие кетансерин;

8 группа — самки в фазе эструса, получавшие кетансерин;

9 группа — самки в фазе проэструса, получавшие кетансерин.

Использованные химические препараты произведены компанией Сигма (США). В качестве агониста 5-HT_{2A/2C}-подтипа рецепторов использовали m-CPP (0,5 мг/кг, в/бр), в качестве антагониста 5-HT_{2A/2C}-подтипа рецепторов — кетансерин (0,1 мг/кг, в/бр). Химические препараты растворяли в дистиллированной воде с добавлением диметилсульфоксида и вводили в объеме 0,1 мл на крысу. Контрольным животным вводили эквивалентное количество растворителя. Введение серотонинергических веществ осуществлялось в течение 14 дней до начала поведенческого тестирования.

Для определения фазы эстрального цикла на протяжении восьми последовательных дней до начала эксперимента у крыс брали влагалищные мазки, по морфологической картине которых определяли фазы цикла

(диэструс, проэструс, эструс) [16]. В эксперименты отбирали самок, у которых наблюдался стабильный 4-дневный эстральный цикл.

Уровень тревожности у животных определяли с использованием общепринятого теста «приподнятого крестообразного лабиринта» [17]. Поведение животных регистрировали в течение 5 мин. с определением времени нахождения в «открытых» и «закрытых» рукавах, часа заходов в открытые и закрытые рукава.

Содержание тропных гормонов гипофиза (лютеинизирующий гормон — ЛГ, фолликулостимулирующий гормон — ФСГ) и периферических половых гормонов (эстрадиол — E₂, прогестерон — П) определяли в сыворотке крови с помощью гормональных тест-наборов для твердофазного иммуноферментного анализа *in vitro* у человека (DRG, Германия) согласно прилагаемой инструкции, но с предварительной раститровкой всех наборов и подбором оптимального разведения сывороток крови крыс, выполнением теста на удвоение и теста внутреннего стандарта для каждого набора. Подсчет результатов производился автоматически с помощью многоканального плащечного спектрофотометра «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм.

Характер экспрессии 5-HT_{2C} — и 17β-эстрадиолового рецепторов (17β-E₂-рецептора) в гипоталамусе, гиппокампе и миндалине определяли методом полуколичественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Животных декапитировали и выделяли структуры мозга.

Для амплификации последовательностей, кодирующих 5-HT_{2C}-рецептор, применяли: прямой праймер 5'-GTAGCAATACGTAATCCTATTGAG-3' и обратный праймер 5'-TTGAGCACGCACGTGGTGTT-3' (подобраны по последовательности Genbank Ac.N NM_012765, *Rattus norvegicus* 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C (Htr2c), mRNA, 1383 bp). Длина ПЦР-продукта для 5-HT_{2C}-рецептора составляла 170 п. н.

Для ампліфікації послідовностей, кодуючих 17β -E₂-рецептор, використовували: прямий праймер 5'-CAAGCTCA-TTTTCGCTCCC-3', обратний праймер 5'-AAAGAAGCATCAGGAGGTTGG-3' (підбрані по послідовності Genbank Ac.N RNU57439, *Rattus norvegicus* estrogen receptor beta mRNA, 2555 bp). Довжина ПЦР-продукта для 17β -E₂-рецептора складала 332 п. н.

Послідовності праймерів для ПЦР були сконструйовані за допомогою програми «OLIGO» на основі відповідних нуклеотидних послідовностей, доступних через базу даних GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>). Сравнительний аналіз нуклеотидних послідовностей ДНК проводили з використанням програми «BLAST» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

Тотальну РНК виділяли з 25–30 мг ткани з допомогою QiuckPrep Total RNA Extraction kit™ (Amersham Pharmacia Biotech, UK Limited) в повній відповідності з протоколом виробника. Відносне вміст РНК визначали спектрофотометрично. Отримані препарати не містили домішок ДНК, продуктів деградації РНК і характеризувалися співвідношенням A260/280 ≈ 1,8. Обратню транскрипцію проводили в 25 мкл реакційної суміші, що містить 1,0 мкг полірибосомної РНК, 200,0 од. РНК-залежної ДНК-полімерази (M-Mlv обратна транскриптаза, 200,0 Ед/мкл, АмпліСенс, Росія), 1,0 мкМ гандом-праймера (АмпліСенс, Росія), еквімолярну суміш чотирьох dNTP по 500,0 мкМ кожного (Promega, США), 5XOT-буфер. Реакцію проводили в течение 1 ч. при 37°C. Предварительно РНК і праймер прогрівали при 70°C в течение 5 мин.

Полимеразную цепную реакцию проводили в 30,0 мкл суміші, що містить 1 мкл синтезованої кДНК, 1,5 од. рекомби-

нантної Діа Таq-полімерази (5,0 Ед/мкл; АмпліСенс, Росія), 1,5 мМ MgCl₂, еквімолярну суміш чотирьох dNTP по 200,0 мкмолей кожного, 6,0 мкл 5-кратного ПЦР-буфера (АмпліСенс, Росія) і по 0,5 мкМ специфічних праймерів (Синтол, Росія). Начальную денатурацію проводили при 94°C в течение 5 мин., синтез складав з 30 циклів, включаючи етапи денатурації (94°C, 1 мин.), отжига (55°C, 1 мин.) і елонгації (72°C, 1 мин.). Заключительний цикл елонгації тривав 7 мин. Протокол ампліфікації для 17β -E₂-рецептора: начальная денатурація при 94°C в течение 5 мин., 35 циклів: 94°C 1 мин., 53°C 1 мин., 68°C 1 мин., і останній цикл елонгації 7 мин. 68°C. В качестве контролю синтезованих кДНК проводили ПЦР з праймерами к β -актину. Використовували наступні праймери: прямий 5'-GAAGATCCTGACCGA-GCGTG-3' і обратний 5'-AGCACTGTGT-TGGCATAAGAG-3'. Довжина ПЦР-продукта складала 327 п. н.

Електрофоретический аналіз ПЦР продуктів проводили в 1% агарозному гелі. В качестве маркерів використовували ДНК-маркери фірми Сибензим (від 1000 п. н. до 100 п. н., що відрізняються між собою на 100 п. н.). Для визначення відносного вмісту ЦП-мРНК ПЦР-продукти підвергали електрофорезу в 1% агарозному гелі. Гелі фарбували бромистим етидієм, цифрові фотографії гелю денситометрировали за допомогою програми Scion Image, результати виражали як відношення кількості утвореного ПЦР-продукта данної мРНК до кількості β -актина.

Статистическа обробка отриманих даних проводилася з використанням непараметричного двохфакторного дисперсійного аналізу two-way ANOVA test з наступним Newman-Keuls post-hoc test з допомогою пакета програм SPSS 9.0. Відмінності між значеннями при $p < 0,05$ вважали статистически значимими.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Двухфакторный дисперсионный анализ полученных результатов выявил статистически значимые эффекты препарата и гор-

монального фактора (фаза полового цикла), а также взаимодействия между этими факторами на тревожное поведение у са-

мок крыс (табл.). Post-hoc анализ также обнаружил статистически значимые различия между контрольными и подопытными группами при анализе данных теста «приподнятый крестообразный лабиринт». Установлено, что 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_{2В/2С}-подтипа рецепторов введением m-CPP в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме модулировала тревожность у самок (табл.). В фазу проэструса на фоне введения m-CPP регистрировался анксиогенный эффект, тогда как в фазу эструса, напротив, проявлялся анксиолитический эффект. В то же время, блокада 5-НТ_{2А/2С}-подтипа рецепторов введением кетансерина однонаправлено оказывала анксиолитическое действие в условиях как низкого, так и высокого уровня эндогенных эстрогенов (табл.).

Дисперсионный анализ продемонстрировал достоверные различия в содержании ФСГ [F(1,72) = 3,57, $p < 0,01$], ЛГ [F(1,72) = 5,79, $p < 0,01$], П [F(1,72) = 9,40,

$p < 0,01$] и E₂ [F(1,72) = 7,40, $p < 0,01$] в сыворотке крови в разные фазы эстрального цикла у крыс (рис. 1а,б,в,г). Фаза проэструса характеризовалась максимальными значениями уровней ФСГ, ЛГ, П и E₂ в крови, тогда как фаза эструса отражала наименьшие концентрации П и E₂, а также относительно высокие уровни ФСГ и ЛГ в крови после овуляции.

Дисперсионный анализ также выявил достоверные различия в эффектах серотонинергических веществ на содержание ФСГ [F(1,72) = 22,40, $p < 0,01$], ЛГ [F(1,72) = 15,44, $p < 0,01$], П [F(1,72) = 11,40, $p < 0,01$] и E₂ [F(1,72) = 5,46, $p < 0,01$] в крови самок крыс. Хроническое введение кетансерина понижало концентрации ФСГ, ЛГ и E₂ в крови самок (рис. 1) по сравнению с контрольными крысами в этих же фазах полового цикла, но не изменяло содержание П. Хроническое введение m-CPP приводило к выраженному повышению уровней ЛГ и П в крови как в фазу эструса, так и в фазу проэструса, но при этом не влияло на уровни ФСГ и E₂ в течение полового цикла по сравнению с контрольными крысами в тех же фазах цикла.

Т а б л и ц а

Влияние m-CPP и кетансерина на тревожное поведение самок крыс ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Фаза цикла	Время в «открытых рукавах», с	Время в «закрытых рукавах», с	Количество заходов в «открытые рукава», раз	Количество заходов в «закрытые рукава», раз
КОНТРОЛЬНЫЕ САМКИ				
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*
Введение m-CPP				
Диэструс	83,9 ± 2,8	216,1 ± 4,2	1,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2
Проэструс	11,5 ± 0,8 [#]	288,5 ± 5,6	0,2 ± 0,02 [#]	4,0 ± 0,8
Эструс	80,1 ± 5,2 [#]	219,9 ± 7,2 [#]	3,8 ± 0,2 [#]	1,8 ± 0,4 [#]
Введение кетансерина				
Диэструс	86,5 ± 4,2	213,5 ± 2,4	1,8 ± 0,2	2,2 ± 0,6
Проэструс	81,5 ± 4,8 [#]	218,5 ± 5,6 [#]	2,6 ± 0,2 [#]	0,8 ± 0,2 [#]
Эструс	90,0 ± 6,2 [#]	210,0 ± 4,6 [#]	2,4 ± 0,2 [#]	0,4 ± 0,2 [#]

П р и м е ч а н и е. * — статистически значимое отличие от самок в фазе диэструс ($p < 0,05$); # — статистически значимое отличие от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла ($p < 0,05$).

При дисперсионном анализе были обнаружены достоверные различия в эффектах серотонинотропных веществ на экспрессию генов 5-HT_{2C}-рецептора [F(1,72) = 15,44, p < 0,01] и 17β-E₂-рецептора [F(1,72) = 11,40,

p < 0,01] в гиппокампе и миндалине у интактных самок крыс. Установлено, что кетансерин, независимо от фазы эстрального цикла, однонаправлено активировал экспрессию гена 5-HT_{2C}-рецептора в миндалине

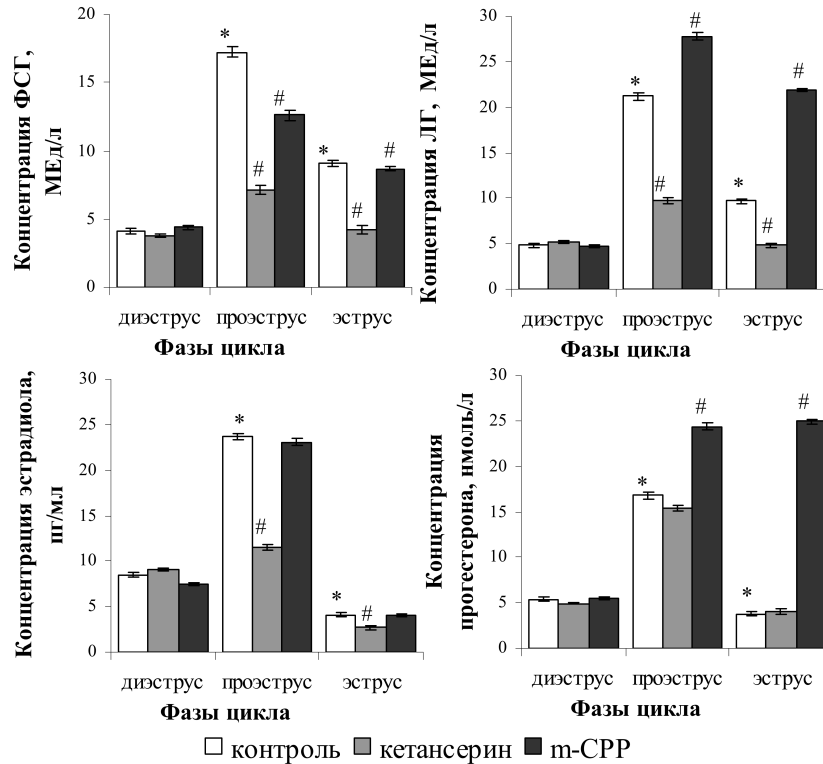


Рис. 1. Влияние хронического введения кетансерина и m-CPP на уровень тропных и периферических половых гормонов в крови самок крыс в течение полового цикла. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон.

Примечание. * — p < 0,05, достоверное отличие от самок в фазе диэструса; # — p < 0,05, достоверное отличие от контрольных самок в соответствующих фазах полового цикла.

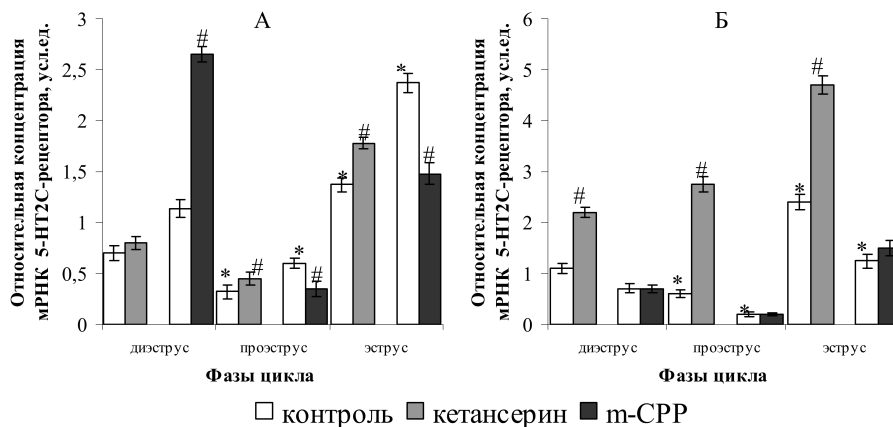


Рис. 2. Влияние серотонинотропных веществ на квазистационарную концентрацию мРНК в гиппокампе (А) и миндалине (Б), кодирующую 5-HT_{2C}-рецептор, у интактных самок крыс в различные фазы полового цикла.

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.

(рис. 2). Крім того, кетансерин стимулював експресію генів 5-НТ_{2C}-рецептора і 17β-Е₂-рецептора в гіпокампі при низькому або високому рівні ендогенних естрогенів в організмі, тоді як m-CPP подавляв експресію гена 5-НТ_{2C}-рецептора і не впливав на експресію гена 17β-Е₂-рецептора в даній структурі головного мозку у самок (рис. 3).

Як видно з отриманих даних, стимуляція або блокада 5-НТ_{2A,2B/2C}-рецепторів оказує різнонаправлене впливання на тривожне поведіння самок крис в ключові фази циклу. Як свідчать результати експериментів, в ключові фази полового циклу у самок спостерігаються підвищені тривожність порівняно з фазою дієструса, що узгоджується з рядом даних літератури про характер тривожного поведіння у самок в різних тестах в течение оваріального циклу [5–7].

Результати нашого дослідження показали, що препарати, впливаючі на серотонінергічну нейропередачу, можуть модулювати афективний статус у самок в ключові фази полового циклу. Так, введення кетансерина оказувало анксиолітичне дієвство незалежно від рівня ендогенних естрогенів в організмі. Можливо передбачати, що анксиолітичний ефект кетансерина може бути обумовлений його непрямым дієвством на 5-НТ_{2A/2C}-рецептори. На фоні введення m-CPP була ви-

явлена чітка модуляція тривожного поведіння в залежності від фази полового циклу: при високому рівні ендогенних естрогенів проявлявся анксиогенний ефект, тоді як при низькому рівні ендогенних естрогенів — анксиолітичний ефект. Інтересно відзначити, що ефекти m-CPP на тривожне поведіння самок в течение полового циклу строго детерміновані його фазами. Такі неоднозначні ефекти m-CPP на тривожне поведіння, по-видимому, обумовлені його дієвством не тільки на 5-НТ_{2B/2C}-рецептори, але і на інші підтипи серотонінових рецепторів [6–8]. Слід відзначити, що дослідження, присвячені аналізу залежності між стимуляцією або блокадою серотонінових рецепторів і характером емоціонального статусу в течение полового циклу у самок дуже нечисленні; в більшості випадків вони виконані на самцях.

При вивченні нейрохімічних механізмів дієвства серотонінотропних речовин на тривожне поведіння було виявлено, що стимуляція або блокада 5-НТ_{2A,2B/2C}-підтипів рецепторів оказує різнонаправлене впливання на гормональний і рецепторний статус самок в ключові фази полового циклу. Блокада 5-НТ_{2A/2C}-підтипів рецепторів знижувала рівні тривожних гормонів і Е₂ в фазах проєструса і еструса, приводячи показники до значень, відмічаних у контрольних

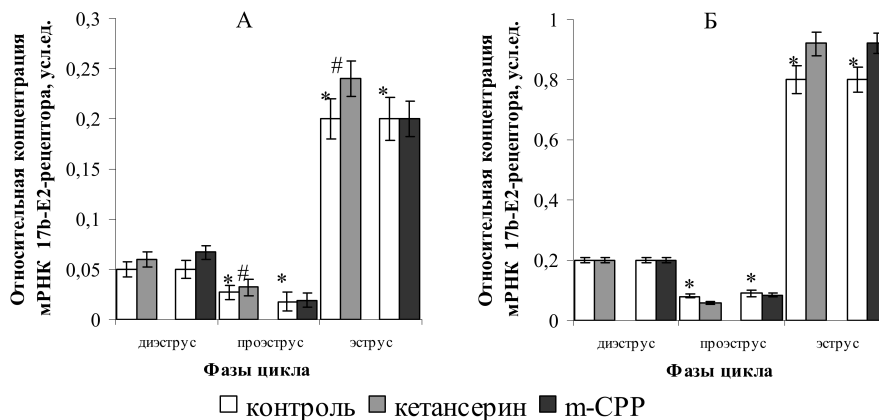


Рис. 3. Вплив серотонінотропних речовин на квазістаціонарну концентрацію мРНК в гіпокампі (А) і міндаліні (Б), кодуєму 17β-Е₂-рецептор, у інтактних самок крис в різні фази полового циклу.

Примечание. * — $p < 0,05$ (тест Тьюки), достовірне відхилення від самок в фазі дієструса; # — $p < 0,05$ (тест Тьюки), достовірне відхилення від контрольних самок в відповідних фазах полового циклу.

самок в фазу дієструса, що свідечує про нивелювання гормональних різниць між фазами циклу в стосунку до тропних гормонів і Е₂. С іншої сторони, стимуляція 5-НТ_{2В/2С}-підтипів рецепторів призводила до різкого патологічного зростання концентрацій ЛГ і П в крові самок в фазах проєструса і еструса, тим самим створюючи умови для аномального функціонування гіпофізарно-оваріальної системи.

Інтересні закономірності нами були виявлені при аналізі характеру експресії генів 5-НТ_{2С}-рецептора і 17β-Е₂-рецептора в екстрагіпоталамічних структурах головного мозку. Так, стимуляція 5-НТ_{2А/2С}-підтипів рецепторів, як при низькому, так і при високому рівні ендогенних естрогенів, оказувала активуюче дієвство на експресію генів 5-НТ_{2С}-і 17β-естрадіолового рецепторів в гіпокампе і міндаліні. При цьому стимуляція 5-НТ_А-підтипу рецепторів позитивно не

впливала на характер генів 5-НТ_{2С}-рецептора і 17β-Е₂-рецептора в міндаліні і гіпокампе.

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о существовании модуляции протекания нейрхимических процессов в зависимости от фазы эстрального цикла под действием серотонинотропных веществ, что в конечном итоге выражается и в модуляции тревожного поведения. При дисбалансе эстрогенов для устранения состояния депрессии важно создать условия сбалансированности и скоординированности между функциональной активностью гормональной системы и активностью нейромедиаторных систем. Можно полагать, что выраженный анксиолитический эффект кетансерина в ключевые фазы эстрального цикла связан не только с его влиянием на гормональный фон, но и на экспрессию 5-НТ_{2С}-рецепторов в экстрагіпоталамічних структурах головного мозку.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое введение кетансерина оказывает анксиолитическое действие независимо от фазы эстрального цикла у самок крыс.
2. Хроническое введение антагониста 5-НТ_{2А/2С}-підтипів рецепторів коректує гормональний і рецепторний статус у самок в ключеві фази естрального циклу.
3. Хроническое введение m-CPP оказывает анксиолитический эффект в фазу эструса и проявляет анксиогенный эффект в фазу проэструса у самок крыс.
4. Хроническое введение m-CPP не оказывает позитивного влияния на гормональный и рецепторный статус самок в ключевые фазы эстрального цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ещенко, Н. Д.* Биохимия психических и нервных болезней [Текст] / Н. Д. Ещенко — СПб.: Санкт-Петербургский Университет, 2004. — 200 с.
2. *Bethea, C. L.* Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system [Text] / C. L. Bethea, N. Z. Lu, C. Gundlan // *Front. Neuroendocrinol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 41–100.
3. *Durant, C.* The pharmacology of anxiety [Text] / C. Durant, D. Christmas, D. Nutt // *Cur. Top Behav. Neurosci.* — 2010. — Vol. 2. — P. 303–330.
4. *Мосолов, С. Н.* Современный этап развития психофармакотерапии [Текст] / С. Н. Мосолов // *Неврол. психиат.* — 2002. — Т. 10, № 12–13. — С. 560–565.
5. *Olie, J. P.* Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression [Text] / J. P. Olie, Costa E Silva J., J. P. Macher // *Science Press, London UK.* — 2004. — 75 p.
6. *Rapkin A. J.* The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder [Text] / A. J. Rapkin, S. A. Winer // *Expert. Opin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 429–445.
7. Antidepressants: current strategies and future opportunities [Text] / A. Uppal, A. Singh, P. Gahtori [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16. — P. 4243–4253.
8. *Clayton, A. H.* Symptoms related to the menstrual cycle: diagnosis, prevalence, and treatment [Text] / A. H. Clayton // *J. Psychiatr. Pract.* — 2008. — Vol. 14. — P. 13–21.

9. *Lasiuk, G. C.* The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women [Text] / G. C. Lasiuk, K. M. Hegadoren // *Biol. Res. Nurs.* — 2007. — Vol. 9. — P. 147–160.
10. *Amin, Z.* Effect of Estrogen-serotonin interactions on mood and cognition [Text] / Z. Amin, C. N. Epperson // *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* — 2005. — Vol. 4. — P. 43–58.
11. *Gillies, G. E.* Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines [Text] / G. E. Gillies, S. McArthur *Pharmacol. Rev.* — 2010. — Vol. 62. — P. 155–198.
12. *Lokuge, S.* The rapid effects of estrogen: a mini-review [Text] / S. Lokuge, B. N. Frey, J. A. Foster // *Behav. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 465–472.
13. *Sell S. L.* Estradiol-setraline synergy in ovariectomized rats [Text] / S. L. Sell, R. M. Craft, P. K. Seitz // *Psychoneuroendocrinol.* — 2008. — Vol. 33. — P. 1051–1060.
14. *Сапронов Н. С.* Гормоны гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и мозг [Текст] / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова. — СПб.: Формиздат, 2009. — 592 с.
15. *Киршенблат, Я. Д.* Практикум по эндокринологии. [Текст] / Я. Д. Киршенблат. — М.: Высшая школа, 1969. — 255 с.
16. *Воронина, Т. А.* Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ [Текст] / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин. — М.: ИИА Ремедиум, 2000. — С. 126–130.
17. *Калуев, А. В.* Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных [Текст] / А. В. Калуев. — К.: CSF, 1998. — 98с.

АНАЛІЗ ПОВЕДІНКОВИХ І НЕЙРОХІМІЧНИХ ЕФЕКТІВ СЕРОТОНІНОТРОПНИХ РЕЧОВИН У САМОК ЩУРІВ

Федотова Ю. О., Фролова Г. О.¹

Інститут фізіології ім. І. П. Павлова РАН, м. Санкт-Петербург;

¹*Донецький національний університет*

Проведено аналіз ефектів хронічного введення агоніста 5-НТ_{2В/2С}-підтипу серотонінових рецепторів (m-CPP) і антагоніста 5-НТ_{2А/2С}-підтипу серотонінових рецепторів (кетансеріну) на тривожну поведінку самок щурів, на експресію генів 5-НТ_{2С}- і 17β-естрадіолового рецепторів у гіпокампі і мигдалині, а також на рівень статевих гормонів у крові. Введення кетансеріну виказувало анксиолітичну дію у самок в фазах еструс і проеструс на фоні пригнічення гіпофізарно-оваріальної системи і активації експресії генів 5-НТ_{2С}- і 17β-естрадіолових рецепторів в мигдалині і гіпокампі. М-CPP у самок щурів стимулював гіпофізарно-оваріальну систему і пригнічував експресію гена 5-НТ_{2С}-рецептору в мозку. Отримані дані свідчать про тісну взаємодію оваріальної гормональної системи і серотонінергічних систем мозку в механізмах тривожності.

К л ю ч о в і с л о в а: самки щурів, естральний цикл, тривожність, 5-НТ_{2С}-рецептор, 17β-естрадіоловий рецептор, серотонінотропні речовини.

АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СЕРТОНИНОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ У САМОК КРЫС

Федотова Ю. О., Фролова Г. А.¹

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург;

¹*Донецкий национальный университет*

Проведен анализ эффектов хронического введения агониста 5-HT_{2B/2C}-подтипа серотониновых рецепторов (m-CPP) и антагониста 5-HT_{2A/2C}-подтипа серотониновых рецепторов (кетансерина) на тревожное поведение самок крыс, на экспрессию генов 5-HT_{2C}- и 17β-эстрадиолового рецепторов в гиппокампе и миндалине, а также на уровень половых гормонов в крови. Введение кетансерина оказывало анксиолитическое действие у самок в фазах эструс и проэструс на фоне угнетения гипофизарно-овариальной системы и активации экспрессии генов 5-HT_{2C}- и 17β-эстрадиолового рецепторов в миндалине и гиппокампе. М-CPP у самок крыс стимулировал гипофизарно-овариальную систему и подавлял экспрессию гена 5-HT_{2C}-рецептора в мозге. Полученные данные свидетельствуют о тесном взаимодействии овариальной гормональной системы и серотонинергической системы мозга в механизмах тревожности.

К л ю ч е в ы е с л о в а: самки крыс, эстральный цикл, тревожность, 5-HT_{2C}-рецептор, 17β-эстрадиоловый рецептор, серотонинотропные вещества.

ANALYSIS OF BEHAVIORAL AND NEUROCHEMICAL EFFECTS OF SEROTONINOTROPIC SUBSTANCES IN FEMALE RATS

Yu. O. Fedotova, G. A. Frolova¹

I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg;

¹*Donetsk National University*

The aim of the present work was to perform a comparative analysis of influence of chronic administration of 5-HT_{2B/2C} receptor agonist (m-CPP) and 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist — ketanserin on anxiety-like behavior, on gonadal hormones levels in the blood and on expression on mRNAs of 5-HT_{2C}- and 17β-estradiol receptors in the hippocampus and amygdala of the adult female rats during ovary cycle. Ketanserin administration rendered an anxiolytic-like action in rats with estrous and proestrous phases, simultaneously the inhibiting of pituitary-ovary system, and the stimulating of mRNAs of 5-HT_{2C}- and 17β-estradiol receptors expression in the hippocampus and amygdala. M-CPP stimulated pituitary-ovary axis, and inhibited expression of mRNA of 5-HT_{2C}-receptor in the brain. The data obtained indicate a close interaction between ovary hormonal and serotonergic systems of the brain in the mechanisms of the anxiety-like behavior.

К e y w o r d s: female rats, anxiety, ovary cycle, 5-HT_{2C}-receptor, 17β-estradiol receptor, serotonintropic substances.