

<sup>1</sup>Ю.О. Федотова, <sup>2</sup>Г.О. Фролова

## Ефекти стимуляції та блокади дофамінових рецепторів на емоційні форми поведінки самиць щурів

<sup>1</sup>Ін-т фізіології ім. І.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Дон. нац. ун-т; E-mail: gljukkk@ukr.net

*Вивчали ефект хронічного введення агоніста квінпіролу (0,1 мг/кг, внутрішньоочеревинно) і антагоніста D2-дофамінових рецепторів сульпіриду (10,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) протягом 14 діб на тривожно-депресивноподібну поведінку у самиць щурів в ключові фази статевого циклу. Виявлено, що введення сульпіриду щурам у фазу дієструсу призводило до продепресивної дії, тоді як у фазі еструсу і проєструсу, навпаки, проявлявся його антидепресивний ефект. Крім того, введення сульпіриду підвищувало рівень тривожності незалежно від фази статевого циклу. На противагу цьому, введення квінпіролу чинило виражену анксиолітичну дію на тривожну поведінку, але не впливало на депресивноподібну поведінку у всіх фазах статевого циклу.*

*Ключові слова:* квінпірол, сульпірид, депресія, тривожність, статевий цикл, естрогени, самиці.

### ВСТУП

На відміну від традиційних уявлень про провідну роль серотоніну та норадреналіну в патофізіологічних механізмах виникнення афективних розладів [1], в останні роки стали з'являтися факти з експериментальних і клінічних досліджень про участь дофамінергічної системи головного мозку в розвитку порушень емоційних форм поведінки [2–5]. Так, є дані про знижену функціональну активність мезокортиколімбічної дофамінергічної системи у хворих із середнім і важким ступенем депресії [2, 4, 6, 7] і про залучення D1/D2-типів дофамінових рецепторів у механізмах дії таких антидепресантів, як міансерин і нефазадон [8]. Разом з тим слід зазначити, що відомості про роль дофаміну в механізмах тривожно-депресивних розладів дуже нечисленні. З іншого боку, відомо, що естрогени мають виражений модулювальний вплив на функціональну активність дофамінергічної системи [8]. Водночас показано, що агоністи дофаміну підвищують зв'язування естрогену в деяких ділянках мозку, а також у передній частці гіпофіза [9]. Механізми, що

© Ю.О. Федотова, Г.О. Фролова

лежать в основі дії дофаміну на модуляцію рецепторного зв'язування естрогенів, ще не дуже зрозумілі. Це може відбуватися через D1/D2-типи дофамінових рецепторів, цАМФ і цАМФ-залежну протеїнкіназу А внаслідок фосфорилування та активації естрогенових рецепторів [8–10]. Естрогени також залучаються до механізмів розвитку біполярних розладів, тривожності і депресії [10, 11]. Деякі дослідники припускають, що нормально функціонуючий менструальний цикл може впливати або змінювати вираженість симптомів первинних психічних розладів [9, 11, 12]. Відзначається залежне від фази циклу загострення проявів у психічних хворих (з манією або шизофренією), у яких симптоматика наростає за інтенсивністю перед менструацією і слабшає після неї, зокрема збільшення ступеня тяжкості депресії у жінок з уже виявленими тривожно-депресивними розладами [9, 12].

З огляду на тісні взаємодії оваріальної гормональної та дофамінергічної нейромедіаторної систем становить інтерес дослідити роль D2-типу дофамінових рецепторів в емоційній поведінці самиць щурів в умовах

природного коливання вмісту естрогену в ключові фази статевого циклу.

Метою нашої роботи була оцінка впливу хронічного введення агоніста D2-типу дофамінових рецепторів – квінпіролу і антагоніста D2-типу дофамінових рецепторів – сульпіриду на тривожно-депресивноподібну поведінку у самиць щурів в ключові фази статевого циклу.

## МЕТОДИКА

Робота виконана на 120 білих самицях щурів лінії Вістар масою 200–220 г, отриманих з розплідника «Рапполово». Тварини були приручені до рук експериментатора до початку експериментів. Всі дослідження проводили в ранкові години (10.00–13.00). Для виконання кожної методики щурів у фазі дієструсу, еструсу та проєструсу відповідно поділяли на групи по 8–10 особин у кожній. Самиці 1, 2, 3-ї груп отримували фізіологічний розчин (контроль); 4, 5, 6-ї – квінпірол (0,1 мг/кг, внутрішньоочеревинно); 7, 8, 9-ї – сульпірид (10,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно).

Для визначення фази статевого циклу протягом 8 послідовних днів до початку експерименту у щурів брали вагінальні мазки з використанням морфологічних ознак [13]. У експерименти відбирали самиць, у яких спостерігався стабільний 4-добовий естральний цикл.

Депресію у щурів моделювали за методикою Порсолта [14]. Рівень тривожності у тварин визначали з використанням тесту піднесеного хрестоподібного лабіринту [15].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням дисперсійного аналізу two-way ANOVA з наступним post-hoc-тестом за допомогою пакета програм SPSS 9.0. Відмінності між значеннями при  $P < 0,05$  вважали статистично вірогідними.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Двофакторний дисперсійний аналіз результатів (таблиця) виявив достовірні ефекти дії препарату і гормонального фактора (фаза

статевого циклу) на тривожну поведінку у самиць щурів, а також їх взаємодію. Post-hoc-аналіз також показав достовірні відмінності між контрольними і експериментальними групами при аналізі результатів тесту піднесений хрестоподібний лабіринт. У контрольній групі самиць як у фазу еструсу, так і проєструсу рівень тривожності підвищувався в порівнянні з фазою дієструсу ( $P < 0,05$ ). Стимуляція D2-типу дофамінових рецепторів (введення квінпіролу) в умовах як середнього (фаза дієструсу), низького (фаза еструсу), так і високого (фаза проєструсу) вмісту ендогенних естрогенів призводила до анксиолітичного ефекту у самиць. Це виражалось у збільшенні часу перебування тварини в відкритих рукавах і кількості заходів при паралельному зниженні часу знаходження їх у закритих рукавах і кількості заходів ( $P < 0,05$ , див. таблицю). Водночас блокада D2-типу дофамінових рецепторів (введення сульпіриду) односпрямовано чинила анксиогенний ефект незалежно від вмісту ендогенних естрогенів у самиць ( $P < 0,05$ , див. таблицю). Тобто реєструвалося зменшення часу знаходження тварини у відкритих рукавах і кількості заходів при одночасному збільшенні часу перебування в закритих рукавах.

Двофакторний дисперсійний аналіз результатів, отриманих в тесті Порсолта, дав змогу встановити достовірні ефекти дії препарату і гормонального фактора (фаза статевого циклу), а також їх взаємодії. Post-hoc-аналіз продемонстрував достовірні відмінності між контрольними і експериментальними групами при аналізі результатів цього тесту ( $P < 0,05$ ). У фазу еструсу та проєструсу рівень депресивності у контрольних самиць був підвищений в порівнянні з фазою дієструсу ( $P < 0,05$ ; рисунок, а,б,в). Стимуляція D2-типу дофамінових рецепторів незалежно від вмісту ендогенних естрогенів не впливала на депресивноподібну поведінку самиць щурів ( $P > 0,05$ ). А їх блокада залежно від вмісту ендогенних естрогенів в організмі модулювала депресивноподібну поведінку

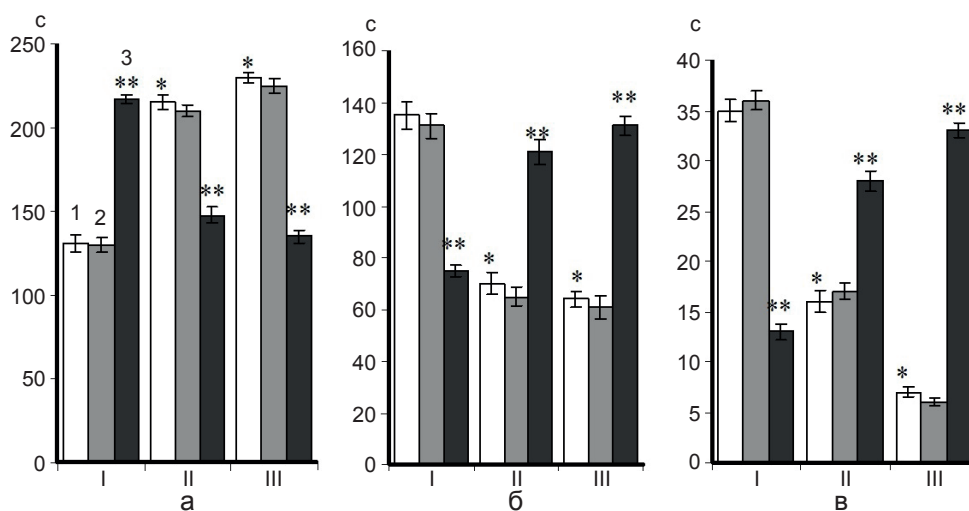
Вплив дофамінотропних речовин на тривожну поведінку самиць щурів ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Фаза циклу	Час у «рукавах», с		Кількість заходів у «рукави»	
	відкритих	закритих	відкриті	закриті
Контроль				
Дієструс	86,4 ± 6,2	213,6 ± 2,4	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,4
Проєструс	36,4 ± 3,4*	263,6 ± 8,6*	0,4 ± 0,1*	4,5 ± 0,2*
Еструс	42,6 ± 4,2*	257,4 ± 2,2*	0,3 ± 0,1*	4,0 ± 0,6*
Введення квінпіролу				
Дієструс	156,4 ± 3,2**	143,6 ± 4,2**	4,9 ± 0,4**	0,7 ± 0,2**
Проєструс	81,6 ± 2,4**	218,4 ± 5,2**	2,7 ± 0,2**#	0,8 ± 0,2**
Еструс	92,0 ± 3,4**	208,0 ± 7,2**	3,8 ± 0,2**	1,2 ± 0,4**
Введення сульпіриду				
Дієструс	53,4 ± 3,2**	246,6 ± 2,2**	0,8 ± 0,2**	2,0 ± 0,2
Проєструс	11,8 ± 1,2**	288,2 ± 5,6**	0,1 ± 0,02**	4,0 ± 0,2
Еструс	22,0 ± 1,2**	278,0 ± 3,6**	0,06 ± 0,02**	4,0 ± 0,2

\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у самиць у фазі дієструсу, \*\* $P < 0,05$  порівняно з контролем у відповідних фазах циклу.

(див. рисунок, а,б,в). У фазу дієструсу (фаза спокою) на фоні введення сульпіриду у самиць підвищувалася депресивна поведінка, що виражалось в достовірному зменшенні часу активного плавання і збільшенні пасивного,

а також нерухомості ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем. У фази еструсу і проєструсу, навпаки, проявлявся антидепресивний ефект, що характеризувалося збільшенням часу активного плавання і зменшенням пасивного,



Вплив квінпіролу і сульпіриду на депресивноподібну поведінку самиць щурів протягом статевого циклу: а – час нерухомості, б – час активного плавання, в – час пасивного плавання; 1 – контроль, 2 – введення квінпіролу, 3 – введення сульпіриду. I – дієструс, II – еструс, III – проєструс. \* $P < 0,05$  у порівнянні з контрольними самицями у фазі дієструсу, \*\* $P < 0,05$  у порівнянні з контрольними самицями у відповідних фазах статевого циклу

а також нерухомості порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ; див. рисунок, а, б, в).

Слід відмітити, що стимуляція або блокада D2-типу дофамінових рецепторів в умовах низького або високого вмісту ендогенних естрогенів має різноспрямований вплив на тривожно-депресивноподібну поведінку. На фоні введення сульпіриду була виявлена чітка модуляція депресивноподібної поведінки залежно від фази статевого циклу: при середньому вмісті естрогенів проявляється продепресивний ефект, тоді як у фазу при низькому або високому вмісті – антидепресивний. Водночас негативна (анксіогенний ефект) дія сульпіриду на тривожну поведінку спостерігалася незалежно від фази статевого циклу у самиць щурів. Можна говорити про те, що він в цілому негативно впливає на вираженість тривожно-депресивноподібної поведінки у самиць, за винятком його антидепресивної дії при низькому або високому вмісті ендогенних естрогенів в організмі, тобто саме в ті ключові фази циклу, коли найбільш висока ступінь депресивності. Мабуть, сульпірид відіграє роль модулятора депресивної поведінки у самиць, з проявами його позитивної дії тільки при відхиленні естрогенового фону від нормального стану, тобто саме в тих умовах, коли слід зменшити ступінь депресивності. Це свідчить про різний ступінь значимості блокади D2-типу дофамінових рецепторів для реалізації спрямованості тривожно-депресивної поведінки при змінах гормонального фону протягом статевого циклу. В умовах введення квінпіролу відзначали позитивну дію на тривожну поведінку і відсутність будь-якого ефекту на депресивноподібну поведінку незалежно від гормонального статусу самиць протягом статевого циклу, що вказує на відсутність детермінованості цього впливу від фази циклу. Можна говорити про те, що стимуляція D2-типу дофамінових рецепторів має виражене значення тільки для механізмів тривожної поведінки у самиць щурів протягом статевого циклу.

Протилежно спрямований вплив агоніста і антагоніста D2-типу дофамінових рецеп-

торів на депресивноподібну поведінку у самиць ймовірно пов'язаний зі зміненим метаболізмом дофаміну і характером експресії D2-типу дофамінових рецепторів, а також зі зміненою експресією  $\beta$ -форми естрогенових рецепторів і їх зв'язучої здатності в структурах головного мозку, що мають безпосереднє відношення до механізмів емоційних форм поведінки [9, 12, 16]. Крім того, можна вважати, що виражена антидепресивна дія сульпіриду і анксіолітичний ефект квінпіролу в ключові фази статевого циклу пов'язані не тільки з їх впливом на гормональний фон, а й на D2-тип дофамінових рецепторів, а також з адекватною нормалізацією обміну моноамінів у лімбічній системі.

Таким чином, результати цього дослідження свідчать про істотну роль D2-типу дофамінових рецепторів у афективній поведінці у самиць у різні фази статевого циклу.

## ВИСНОВКИ

1. Стимуляція D2-типу дофамінових рецепторів має анксіолітичний ефект незалежно від фази статевого циклу у самиць щурів і не впливає на депресивноподібну поведінку протягом статевого циклу.

2. Блокада D2-типу дофамінових рецепторів спричиняє анксіогенний ефект незалежно від фази статевого циклу у самиць щурів і призводить до продепресивного ефекту в фазу дієструса, тоді як у фазу еструсу і проеструсу – до антидепресивного ефекту.

**Ю.О. Федотова, Г.О Фролова**

## ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ПОВЕДЕНИЯ САМОК КРЫС

Изучали эффект хронического введения агониста квинпи-рола (0,1 мг/кг, внутривбрюшинно) и антагониста D<sub>2</sub>-типа дофаминовых рецепторов сульпирида (10,0 мг/кг, внутривбрюшинно) в течение 14 сут на тревожно-депрессивноподобное поведение у самок крыс в ключевые фазы полового цикла. Выявлено, что введение сульпирида крысам в фазу диэструса приводило к продепрессивному действию, тогда

как в фазы эструса и проэструса, напротив, проявлялся его антидепрессивный эффект. Кроме того, повышался уровень тревожности независимо от фазы полового цикла. В противоположность этому, введение квинпиrolа оказывало выраженное анксиолитическое действие на тревожное поведение, но не влияло на депрессивноподобное поведение во всех фазах полового цикла.

Ключевые слова: квинпиrol, сульпириd, депрессия, тревожность, половой цикл, эстрогены, самки.

**Yu.O. Fedotova, G.O. Frolova**

## **EFFECTS AND QUINPEROLE AND SULPIRIDE ON EMOTIONAL BEHAVIORS IN FEMALE RATS**

The present work was devoted to the comparative analysis of influence of chronic administration of D<sub>2</sub>-receptors agonist – quinperole (0,1 mg/kg, i.p.) and D<sub>2</sub>-receptors antagonist – sulphiride (10,0 mg/kg, i.p.) for 14 days on anxiety and depressive-like behavior in the adult female rats. Model of depression in rats was carried out in Porsolt test. Anxiety level was assessed in the elevated plus maze. It was established that chronic quinperole administration rendered an anxiolytic action in females during diestrous, estrous and proestrous phases, but failed to modify depression-like behavior during ovary cycle. Sulpiride administration resulted in anxiogenic effect in all phases of ovary cycle in females. Also, it was noted definite modulation of depression-like behavior in connection of ovary cycle phases in rats treated with sulphiride: at moderate level of estrogens was prodepressive action while at reduced/enhanced levels of estrogen – antidepressant effect. It is suggested different extent of D<sub>2</sub>-receptors involvement in the mechanisms of anxiety-depressive-like behavior at alterations of hormonal balance during ovary cycle. The data obtained indicate in a close interaction between ovary hormonal and dopaminergic systems of the brain in mechanisms of anxiety and depression. Key words: quinperole, sulphiride, anxiety, depression, ovary cycle, female rats.

*Donetsk National University*

## **REFERENCES**

1. Olie JP, Costa E Silva J, Macher JP. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression. Science Press, London UK; 2004.

2. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64: 327-337.

3. Nestler EJ, Carlezon WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. Biol Psychiatry. 2006; 59:1151-1159.

4. Nutt DJ. Brain mechanisms of social anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2006; 67: 3-8.

5. Eisenegger C, Naef M, Linssen A, Clark L, Gandamaneni PK, Müller U, Robbins TW. Role of Dopamine D2 Receptors in Human Reinforcement Learning. Neuropsychopharmacology. 2014; 9: 1-10.

6. Dhir A, Kulkarni SK, Involvement of dopamine (DA)/serotonin (5-HT)/sigma (sigma) receptor modulation in mediating the antidepressant action of ropinirole hydrochloride, a D2/D3 dopamine receptor agonist. Brain Res Bull. 2007; 74:58-65.

7. Pedroni A, Eisenegger C, Hartmann MN, Fischbacher U, Knoch D Dopaminergic stimulation increases selfish behavior in the absence of punishment threat Psychoneuroendocrinology. 2013; 38:171-178.

8. Lammers CH, De Souza U, Qin ZH, Lee SH, Yajima S, Mouradian MM. Regulation of striatal dopamine receptors by estrogen. Synapse. 1999; 34: 222-227.

9. Sapronov NS, Fedotova YuO. Hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian system and brain. SPb; 2009.

10. Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. Expert Opin Pharmacol. 2008; 9: 429-445.

11. Clayton AH. Symptoms related to the menstrual cycle: diagnosis, prevalence, and treatment. J Psychiatr Pract. 2008; 14: 13-21.

12. Solomon MB, Herman JP. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. Physiol Behav. 2009; 97: 250-258.

13. Kirshenblat YaD. Workshop on Endocrinology. Moscow; 1969.

14. Porsolt RDG, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. Eur J Pharmacol. 1978; 47: 379-391.

15. Voronina TA, Seredenin SB. Methodological guidance on the study tranquilizing (anxiolytic) action of pharmacological substances. In the book.: Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow; 2000.

16. Fedotova YO, Sapronov NS. Effects of SCH-23390 and Sulpiride on Active Avoidance in Ovariectomized Rats Treated with a Low Dose of 17β-Estradiol. Bull Exp Biol Med. 2014; 156 (5): 612-619.

*Матеріал надійшов до редакції 15.05.2014*