

И. В. Мельникова, Г. А. Фролова, С. А. Богданова
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БЛОКИРОВАНИЯ D₂/D₃ РЕЦЕПТОРОВ ЭГЛОНИЛОМ НА
ПРОЯВЛЕНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ САМОК БЕЛЫХ КРЫС

Донецкий национальный университет; 83050, г. Донецк, ул. Щорса, 46
e-mail: gal_alex_frolova@mail.ru

Мельникова И. В., Фролова Г. А., Богданова С. А. Оценка блокирования D₂/D₃ рецепторов эглонилом на проявление тревожности самок белых крыс. – Используя методику "приподнятый крестообразный лабиринт", животных разделили на три группы с различным уровнем тревожности. В течение трех дней они получили инъекции сульпирида (1мг/кг). По истечении трех дней крыс тестировали повторно. Установлено анксиолитическое влияние антидепрессанта на проявление тревожности у животных с различным психоэмоциональным статусом.

Ключевые слова: депрессия, тревожность, рецепторы дофамина, сульпирид, антидепрессант.

Введение

Явление депрессии на сегодняшний день является актуальной биологической проблемой [3, 7, 13, 14]. Депрессию можно определить как психическое расстройство: тоскливое, подавленное настроение с сознанием собственной никчемности, пессимизмом, однообразием представлений, снижением побуждений, заторможенностью движений, различными соматическими нарушениями. Выйти из депрессии в ряде случаев можно с помощью различных психотерапевтических методик. Помогают справиться с депрессией и различные фармакологические препараты – прежде всего различные антидепрессанты [8].

Антидепрессанты – группа психотропных препаратов, воздействующих на депрессивный аффект. Впервые использование антидепрессантов (ипрониазида, класс ингибиторов МАО и имипрамина, класс трициклических антидепрессантов, ингибитора обратного захвата моноаминов смешанного типа) зафиксировано в 1957 году.

Фармакологические эффекты антидепрессантов осуществляются на уровне синапсов [3]. Два основных способа их работы – блокада распада медиаторов и их обратного захвата пресинаптической мембраной; и в том и в другом случаях отмечается повышение концентрации медиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина) в синаптической щели и как следствие – их более продолжительная и высокая функциональная активность. В последние годы у ряда препаратов выявлена способность воздействовать непосредственно на рецепторы постсинаптической мембраны, в частности – изменение чувствительности рецепторов и их блокада. Реальное фармакологическое действие антидепрессантов значительно шире, однако с ним связаны, как правило, их побочные эффекты [13].

Одним из таких лекарственных средств является эглонил (сульпирид). Клинически сульпирид характеризуется как препарат с "регулирующим" влиянием на ЦНС, у которого умеренная нейролептическая активность сочетается с некоторыми антидепрессивными и стимулирующими свойствами [7]. Нейролептический эффект, возможно, объясняется тем, что препарат является антагонистом дофаминовых рецепторов. В психиатрической практике сульпирид используют главным образом в сочетании с другими нейролептиками и антидепрессантами при состояниях, сопровождающихся вялостью, заторможенностью, апатией, в том числе при галлюцинаторно-бредовых и аффективных (в основном репрессивных) расстройствах. Как активирующее средство используется при вялотекущей шизофрении.

Невзирая на тот факт, что сульпирид выявляет некоторое сходство с нейролептическими средствами, его отличает от них отсутствие высокого уровня побочных действий, а также то, что он обладает активирующим и энергизирующим действием (психомоторная стимуляция, повышение бодрости, настроения и более мотивированное поведение). Поэтому сульпирид является одним из первых представителей атипичных нейролептиков [6].

Эглонил специфически блокирует дофаминовые и серотониновые рецепторы. Проявляет преимущественное сродство к дофаминовым рецепторам D_1 и D_3 , но не тяготеет к рецепторам D_2 и D_4 .

Дофаминовые рецепторы относятся к метаботропному типу. В настоящее время известно по крайней мере пять основных подтипов этих рецепторов: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 и D_5 . На основе различий в молекулярном строении выделяют два основных рецепторных семейства. К первому (D_1 -подобные рецепторы) относятся D_1 и D_5 , ко второму (D_2 -подобные рецепторы) – D_2 , D_3 и D_4 , соответственно. Исследования последних десятилетий [4, 9-11] позволили накопить большое количество сведений о характеристике дофаминовых рецепторов на молекулярно-биологическом уровне, однако изучение функциональной роли различных подтипов пока затруднено в связи с отсутствием веществ, специфически взаимодействующих с каждым из них (особенно это относится к D_5 и D_1 рецепторам).

D_2 и D_3 рецепторы принимают участие в регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина в экстраклеточное пространство.

Для постсинаптических (D_1 , D_5 , D_4) рецепторов характерно существование объемной дофаминергической передачи.

Участие рецепторов D_1 и D_2 подтипа в контроле когнитивных, моторных, эмоциональных, нейроэндокринных функций, а также в патогенезе таких заболеваний как шизофрения, болезнь Паркинсона, поздняя дискинезия, гиперпролактинемия и ряда других постулирована достаточно давно и продолжает широко изучаться [2, 5, 12]. Предпочтительное лимбическое распределение D_3 рецепторов, а также их функционирование наряду с D_2 в качестве ауторецепторов, позволяет предполагать возможность вовлечения данного подтипа во многие физиологические и патологические процессы, которые ранее рассматривались как опосредуемые D_2 рецептором. В частности, была показана роль D_3 подтипа в контроле двигательной активности, состояния тревожности, а также участие в патогенезе шизофрении, болезни Альцгеймера.

Исходя из анализа областей распространения D_3 и D_4 подтипов рецепторов (лимбика и корковые регионы), возможно предположить их участие в контроле механизмов сознания и реализации эмоциональных реакций [1].

Функциональная роль D_5 подтипа рецепторов в литературе не описана.

Работа является фрагментом комплексного психогенетического исследования механизмов индукции психической (поведенческой) депрессии на фоне эмоционального стресса различной этиологии и выраженности.

Целью данного фрагмента является оценка влияния блокирования D_1/D_3 рецепторов на проявление тревожности у животных с различным психоэмоциональным статусом.

Методика исследования

Исследование проводилось на 20 половозрелых беспородных самках белых крыс. Животные содержались в виварии группами по 6-7 особей. Пища и вода подавались без ограничений. Тестирование проводилось в дневное время в промежутке между 14 и 16 часами.

Все животные предварительно были протестированы в условиях "приподнятого крестообразного лабиринта" (ПКЛ) и разделены на три группы с высоким, средним и низким уровнями тревожности (УТ) согласно времени пребывания в открытом пространстве ПКЛ. После чего в течение трех дней они получили инъекции эглонила (1 мг/кг). По истечении трех дней крыс тестировали повторно.

В эксперименте фиксировались следующие поведенческие параметры: время пребывания крысы в открытом пространстве лабиринта, количество выходов в открытое пространство, количество выглядываний из закрытых рукавов ПКЛ, количество переходов между рукавами, количество актов стоек и количество фекальных болюсов [4].

Результаты обрабатывались общепринятыми методами математической статистики. Разделение популяции на группы с разным уровнем тревожности проводилось согласно

правилу 0,67δ. Достоверность различий между группами контроля, а так же между опытными и контрольными значениями определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Учитывая время пребывания на открытом пространстве ПКЛ исследуемая популяция была разделена на группы с разным уровнем тревожности следующим образом (рис. 1). Группа с низким УТ была представлена 6-ю самками, группы со средним и высоким уровнями тревожности были представлены 9-ю и 5-ю животными соответственно.

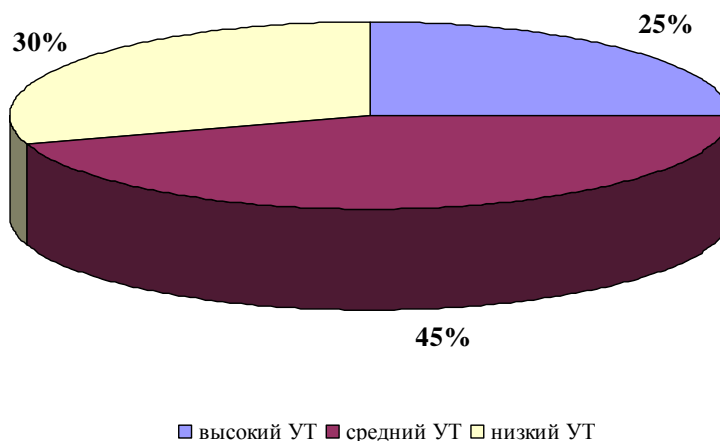


Рис. 1. Распределение исследуемой популяции (n=20) на группы с различными уровнями тревожности

Полная характеристика поведенческого профиля исследуемых животных представлена в табл. 1. Из нее видно, что животные с низким и средним УТ показывают максимальное количество повторных выходов в открытое пространство лабиринта ($p_u < 0,05$ относительно высокотревожных крыс). Количество выглядываний из закрытых рукавов ПКЛ у низкотревожных животных наименьшее в сравнении с высоко- ($p_u < 0,01$) и среднестревожными ($p_u < 0,05$) крысами. Ориентировочно-исследовательская активность, определяемая по количеству вертикальных стоек на открытом пространстве наблюдалась только у самок со средним УТ, что достоверно ($p_u < 0,05$) отличалось от аналогичного показателя низкотревожных животных.

Кроме того, установлен ряд корреляционных зависимостей между фиксируемыми поведенческими показателями. Так, между выходами в открытое пространство ПКЛ и временем пребывания в нем установлен коэффициент корреляции $R_k = 0,54$ ($p < 0,01$). Между количественными значениями показателей выходов в открытое пространство и переходами между закрытыми рукавами установлено наличие прямой зависимости с коэффициентом $R_k = 0,38$ ($p < 0,05$). Обнаружено наличие прямой зависимости между частотой повторных выходов на открытое пространство ПКЛ и количеством переходов между закрытыми рукавами ($R_k = 0,52$ ($p < 0,01$)), частотой вертикальных стоек на открытом пространстве ($R_k = 0,59$ ($p < 0,01$)).

Таблица 1

**Поведенческий профиль исследуемой популяции (n=20) в условиях
"приподнятого крестообразного лабиринта" в контроле, ($\bar{X} \pm m$)**

Уровень тревожности	Время пребывания в открытом пространстве, сек	Количество повторных выходов в открытые рукава	Количество выглядываний из закрытых рукавов	Количество переходов между закрытыми рукавами	Количество стоек на открытых рукавах
Высокая тревожность (n=5)	39,0±5,85***	1,0±0,00*	8,0±0,71**	0,0±0,00**	0,0±0,00
Средняя тревожность (n=9)	103,8±6,11	2,6±0,38	9,6±0,61	1,2±0,17	0,5±0,19
Низкая тревожность (n=6)	160,2±8,28**	2,3±0,48	6,3±0,95*	0,0±0,00**	0,0±0,00*

Примечания:

1. * и ** – разница статистически значима ($p_u < 0,05$) и ($p_u < 0,01$) соответственно в сравнении показателей условного контроля (средний уровень тревожности) с группами низкого и высокого уровня тревожности;

2. ●, ●● – отличия достоверны ($p_u < 0,05$) и ($p_u < 0,01$) соответственно при сравнении показателей группы с низким и высоким уровнями тревожности.

На рис. 2-4 представлены результаты введения сульпирида на некоторые показатели поведения в приподнятом крестообразном лабиринте.

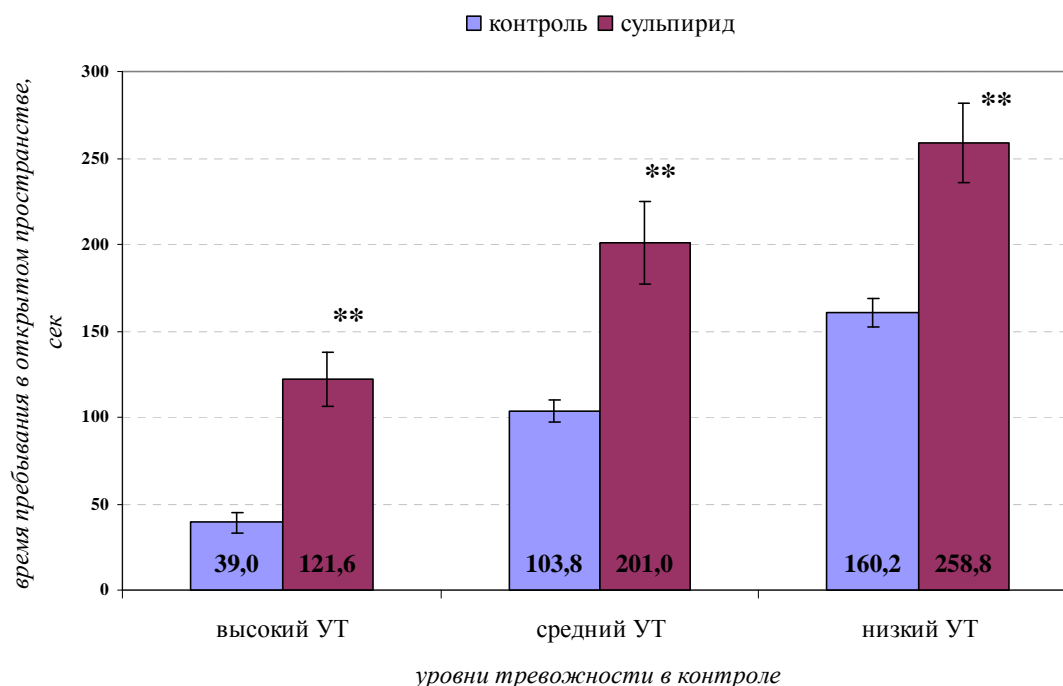


Рис. 2. Влияние сульпирида на время пребывания крыс (n=20) в открытом пространстве

Примечание. * и ** – разница статистически значима ($p_u < 0,05$) и ($p_u < 0,01$) соответственно в сравнении с показателями контроля

Установлено, что антидепрессант сульпирид обладает выраженным анксиолитическим действием, увеличивая время пребывания на открытой части лабиринта у животных всех групп тревожности в контроле (см. рис. 2). Полученные данные противоречат имеющимся в литературе сведениям относительно анксиолитической активности данного препарата [4, 6, 8]. Так, С. Н. Мосолов [7] оценивает антитревожное действие сульпирида как "очень слабое" (1 по 5-ти балльной шкале).

Кроме того, обращает на себя внимание установленное сокращение в 4,6 раза в сравнении с контролем ($p_u < 0,05$) количества повторных выходов в открытое пространство ПКЛ у низкотревожных крыс (см. рис. 3).

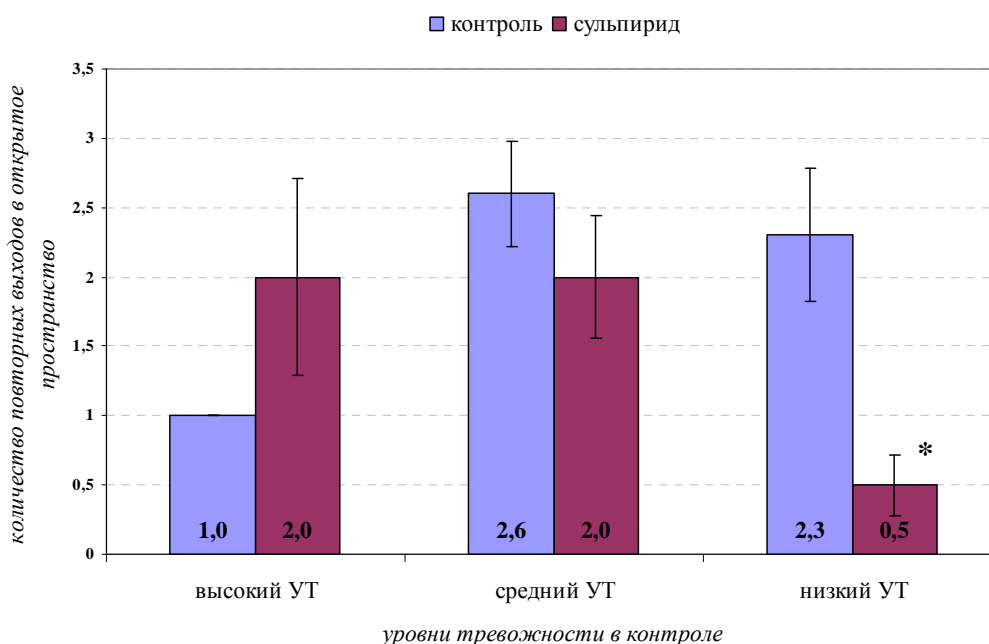


Рис. 3. Количество повторных выходов в открытое пространство лабиринта

Примечание. * – разница статистически значима ($p_u < 0,05$) в сравнении с показателями контроля

Один из показателей тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте – частота выглядываний из закрытых рукавов – существенно сократился во всех группах контроля (см. рис. 4).

Так, у низкотревожных животных данный показатель поведения сократился в 4,9 раза ($p_u < 0,01$) в сравнении с результатами контрольного тестирования и составил $1,3 \pm 0,62$ выглядывания. У крыс со средним УТ в контроле частота выглядываний из закрытых рукавов сократилась в 2,7 раза ($p_u < 0,01$) с $9,6 \pm 0,61$ до $3,6 \pm 1,02$ выглядывания. Высокотревожные самки выявили снижение этого показателя поведения в ПКЛ почти в 2 раза ($p_u < 0,05$).

Ориентировочно-исследовательская активность животных не претерпела существенных изменений после блокирования D_2/D_3 -рецепторов дофамина сульпиридом: достоверных отличий по количеству вертикальных стоек на открытом пространстве ПКЛ не обнаружено.

Кроме того, в группе крыс со средним УТ установлено отсутствие переходов между закрытыми рукавами лабиринта ($p_u < 0,05$). Такой эффект сульпирида, а так же сокращение количества повторных выходов в открытое пространство ПКЛ свидетельствуют о седативном действии сульпирида.

По частоте дефекаций достоверных отличий не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния на эмоциональный статус животных используемого антидепрессанта.

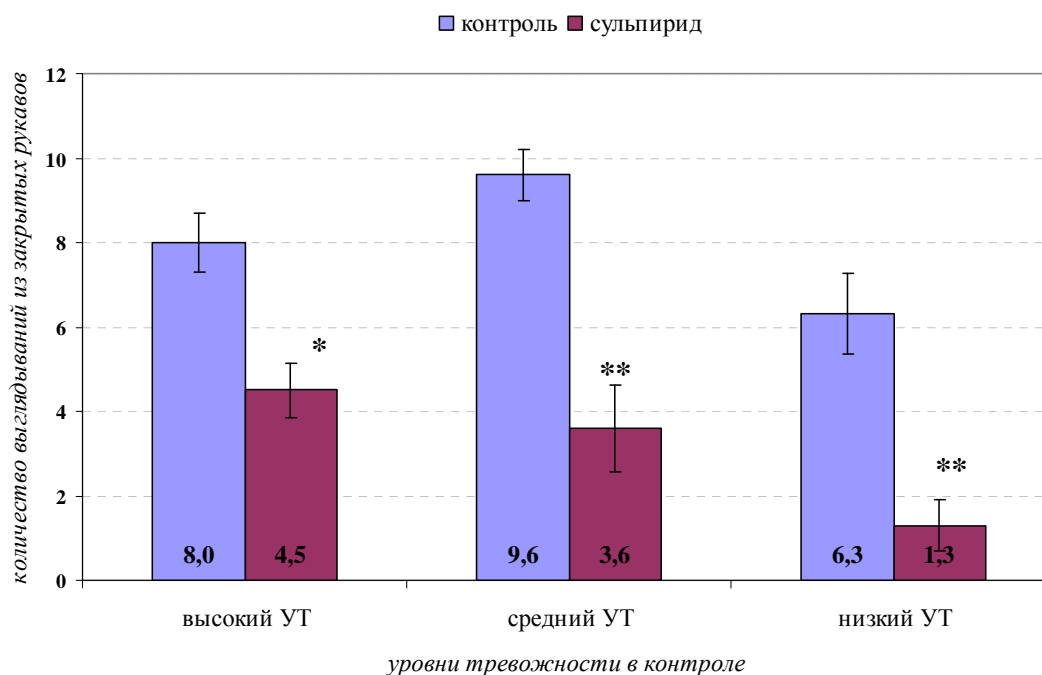


Рис. 4. Количество выглядываний из закрытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта

Примечание. * и ** – разница статистически значима ($p_u < 0,05$) и ($p_u < 0,01$) соответственно в сравнении с показателями контроля

Относительно изменения корреляционных связей следует отметить изменение направленности связи между временем пребывания на открытом пространстве ПКЛ и количеством повторных выходов в него. В опыте этот показатель составил $R_{оп} = -0,39$ ($p < 0,05$). Такое изменение направленности корреляционной связи может свидетельствовать о нарушении согласования между системами в результате блокирования D_2/D_3 -рецепторов дофамина сульпиридом, отвечающих за формирование этих видов поведенческих актов. Таким же эффектом используемого антидепрессанта можно объяснить отсутствие в опыте корреляционной связи между выглядываниями из закрытых рукавов и количеством вертикальных стоек на открытом пространстве. Кроме того, вследствие отсутствия после введения сульпирида таких поведенческих актов как переходы между закрытыми рукавами, невозможным становится установление корреляционных связей между этим показателем и частотой выходов на открытое пространство ПКЛ и выглядываний из закрытых рукавов.

Следует отметить так же появление корреляционных зависимостей между частотой выглядываний из закрытых рукавов, временем пребывания на открытом пространстве ПКЛ ($R_k = -0,32$; $R_{оп} = -0,7$ ($p < 0,01$)) и количеством повторных выходов в открытое пространство ($R_k = 0,01$; $R_{оп} = 0,37$ ($p < 0,05$)).

Выводы

Антидепрессант сульпирид (эглонил), избирательно блокирующий дофаминовые D_2/D_3 -рецепторы, обладает выраженным анксиолитическим эффектом независимо от исходного уровня тревожности животных.

Список литературы

1. Алексеевко О. В. Особенности дофаминергической регуляции развития экспериментальной тревожной депрессии у самцов мышей линии C57BL/67: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. В. Алексеевко; Ин-т цитологии и генетики СО РАН. – Новосибирск, 2001. – 16 с.

2. Арушанян Э. Б. Дофаминергические механизмы мозга и депрессия / Э. Б. Арушанян // Журн. невропатол. и психиатр. – 1987. – Т. 87, вып. 6. – С. 925-931.
3. Вейн А. М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А. М. Вейн. – М.: Мед. информ. агентство. – 208 с.
4. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование / Д. Ф. Августиневич, О. В. Алексеенко, И. В. Бахитановская и др. // Успехи физиол. наук. – 2004. – Т. 35, № 4. – С. 19-40.
5. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование / Д. Ф. Августиневич, О. В. Алексеенко, И. В. Бахитановская и др. // Успехи физиол. наук. – 2004. – Т. 35, № 4. – С. 19-40.
6. Либерман Дж. А. Частичные агонисты дофамина – новый класс антипсихотиков / Дж. А. Либерман // Соц. и клин. психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 61-66.
7. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб.: Мед. информ. агенство, 1995. – 565 с.
8. Обоснованное применение антидепрессантов: технический обзор данных, подготовленный рабочей группой CINP: Пер. с англ. / Под ред. Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус. – СПб., 2006. – 174 с.
9. Раевский К. С. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция / К. С. Раевский, Т. Д. Сотникова, Р. Р. Гайнетдинов // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 4. – С. 3-29.
10. Раевский К. С. Дофаминовые рецепторы мозга: структура, функциональная роль, модуляция психотропными веществами / К. С. Раевский // Вопросы мед. химии. – 1997. – Т. 43, № 6. – С. 553-565.
11. Раевский К. С. Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергических систем мозга / К. С. Раевский // Вестник Рос. АМН. – 1998. – № 8. – С. 19-24.
12. Роль дофаминергических механизмов в различных моделях тревожных состояний / А.Н. Талалаенко, И. И. Абрамец, Ю. В. Стаховский и др. // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 12. – С. 70-77.
13. Fibiger H. C. Neurobiology of depression: focus on dopamine // Depression and Mania: From Neurobiology to Treatment. – N.Y.: Raven Press, 1995. – 216 p.
14. Kapur S., Mann J. J. Role of the dopaminergic system in depression // Biol. Psychiatry. – 1992. – Vol. 32, № 1. – P. 1-17.

Мельникова І. В., Фролова Г. О., Богданова С. О. Оцінка блокування D2/D3 рецепторів еглонілом на прояв тривожності самок білих щурів. – Використовуючи методику "підведений хрестоподібний лабіринт", тварин розділили на три групи з різним рівнем тривожності. Протягом трьох днів вони отримували ін'єкції еглонілу (1мг/кг). Із закінченням триденного терміну щурів тестували повторно. Встановлено анксиолітичний вплив антидепресанту на прояв тривожності у тварин з різним психоемоційним статусом.

Ключові слова: депресія, тривожність, рецептори дофаміна, еглоніл, антидепресант.

Melnikova I. V., Frolova G. A., Bogdanova S. A. Estimation of blocking of D2/D3 of receptors of eglonyl on the display of anxiety of females of white rats. – Utilizing a method the "elevated plus-maze", animals were divided into three groups with the different level of anxiety. Whereupon during three days they got the injections of eglonyl (1mg/kg). After expiration of three days of rats tested repeatedly. Anxiolytic influence of antidepressant is set on the display of anxiety at animals with different psychoemotional status.

Key words: depression, anxiety, receptors of dopamine, eglonyl, antidepressant.