



Efecto del flavonoide crisina sobre la desesperanza conductual en un modelo de menopausia quirúrgica en la rata Wistar

Effect of the flavonoid chrysin on behavioral hopelessness in a Wistar rat model of surgical menopause

Julio César Baez-Pérez¹, Beatriz del Carmen Hernández-Calderón², Fabiola Hernández-López³, Gabriel Guillén-Ruiz¹, Ana Karen Limón-Vázquez¹, Juan Francisco Rodríguez-Landa¹

¹ Posgrado en Neuroetología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.
cowcomischiefmakers@hotmail.com

² Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.

³ Unidad de Medicina Familiar No. 66, Instituto Mexicano del Seguro Social, Xalapa, Veracruz, México.

Presnetación Oral 21

ABSTRACT

Introduction: Post-menopause is a physiological stage in woman that occurs towards the end of the reproductive life, which is characterized by an ovarian atrophy, reducing plasma and brain concentration of hormone. This stage includes changes in emotional state, such as irritability, anxiety, and depression, among others, negatively affecting their physical and mental health ^[1]. For the treatment of emotional symptoms are used pharmacological and hormonal therapies; however, not all women respond favorably to these treatments ^[2]. In this way, studies have been focused in searching for alternative therapies in natural products ^[3]. Various studies have identified that the flavonoid chrysin, isolated from the fruit of *Passiflora caerulea*, has beneficial effects on emotional state by activating GABA_A receptors involved in the pathophysiology of anxiety and depression ^[4]. However, the effect of chrysin on behavioral despair has not yet been evaluated in rats with surgical post-menopause. **Objective:** To evaluate the effect of the flavonoid chrysin on despair-like behavior in rats with surgical post-menopause. **Method:** Forty-two female Wistar rats with 12 weeks post-ovariectomy were included. Six groups were formed with n = 7 each one. The first group received the vehicle (14% propylene glycol, 1% Tween 80, and 85% distilled water), in which chrysin was dissolved; four additional groups received different doses of chrysin (0.5, 1, 2, and 4 mg/kg), and a last group received 2.5 mg/kg of clomipramine, a tricyclic antidepressant as reference of an antidepressant drug. Treatments were administered for 14 days, and one hour after the last administration of treatment, the swimming and locomotor activity tests were performed. Data were analyzed using one-way ANOVA for independent groups, when p-values ≤ 0.05 were obtained, the Dunnett *post hoc* test was performed. **Results:** In the open-field test, treatment with chrysin (4 mg/kg) significantly decreased the number of crossing



and increased the number of vertical behavior compared to the control group, an effect that can also be observed in the clomipramine-treated group. In the swimming test, 4 mg/kg chrysin significantly increased the latency to the first immobility period and decreased the total time of immobility, compared to the control group. This effect was also observed in rats treated with clomipramine. The doses of 0.5, 1, and 2 mg/kg chrysin did not significantly modify the variables evaluated in this study. **Conclusion:** 4 mg/kg chrysin produces anti-despair-like behavior similar to antidepressant clomipramine in rats with experimental surgical post-menopause, which could contribute in the development of natural therapies for the treatment of depression symptoms associated to menopause in women.

Keywords:

Surgical menopause, chrysin, depression, clomipramine, flavonoid

RESUMEN

Introducción: La postmenopausia es una etapa que ocurre hacia el final de la vida reproductiva de la mujer donde se atrofia la función ovárica, lo cual genera cambios en la producción hormonal. Esta etapa se caracteriza por cambios del estado emocional como irritabilidad, ansiedad, y depresión, entre otras; afectando negativamente su salud física y mental ^[1]. Para tratar los síntomas emocionales asociados con la menopausia se han empleado tratamientos farmacológicos y de restitución hormonal; sin embargo, no todas las mujeres responden favorablemente a estos tratamientos ^[2], por lo cual se han buscado alternativas terapéuticas en sustancias de origen vegetal ^[3]. Diversos estudios han identificado que, el flavonoide crisina, aislado del fruto de *Pasiflora caerulea*, ejerce efectos benéficos sobre el estado emocional, al activar los receptores GABA_A involucrados en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión ^[4]. No obstante, el efecto del flavonoide crisina sobre la desesperanza conductual en sujetos con postmenopausia quirúrgica ha sido escasamente estudiado. **Objetivo:** Evaluar el efecto anti-desesperanza del flavonoide crisina en ratas con postmenopausia quirúrgica sometidas a un modelo de desesperanza conductual. **Método:** Se incluyeron 42 ratas hembra de la cepa Wistar con 12 semanas postovariectomía. Se formaron seis grupos con n= 7 cada uno. El primer grupo recibió el vehículo (solución al 14% de propileno glicol, 1% de Tween 80 y 85% de agua destilada), en el cual se disolvió la crisina; adicionalmente cuatro grupos de ratas recibieron distintas dosis de crisina (0.5, 1, 2 y 4 mg/kg) y un último grupo recibió 2.5 mg/kg de clorimipramina, el cual fue incluido como control farmacológico de actividad antidepressiva. Los tratamientos fueron administrados por 14 días; una hora después de la última administración del tratamiento, se realizaron las pruebas de actividad locomotora y nado. Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía para grupos independientes, y cuando hubo valores de $p \leq 0.05$ se realizó la prueba *post hoc* de Dunnett. **Resultados:** En la prueba de campo abierto, el tratamiento con 4 mg/kg de crisina disminuyó significativamente el número de cuadros cruzados e incrementó el número de la conducta vertical en comparación con el grupo control. Este efecto también fue observado en el grupo tratado con clorimipramina. En la prueba de nado 4 mg/kg de crisina aumentó



significativamente la latencia al primer periodo de inmovilidad y disminuyó el tiempo total de inmovilidad en comparación con el grupo control, un efecto similar al producido por la clorimipramina. Las dosis de 0.5, 1 y 2 mg/kg de crisina no modificaron significativamente las variables evaluadas en este estudio. **Conclusión:** La dosis de 4 mg/kg de crisina ejerce un efecto anti-desesperanza semejante al del antidepresivo clorimipramina, lo cual puede ser de utilidad en la búsqueda de terapias alternativas para el tratamiento de los síntomas de la depresión que ocurren en la mujer que cursa por la menopausia.

Palabras clave:

Menopausia quirúrgica, crisina, depresión, clomipramina, flavonoide

Agradecimientos/Acknowledgements

Proyecto SIREI Reg. DGI: 266502025170 otorgado al Dr. Juan Francisco Rodríguez Landa. Becas para estudios de posgrado (1281409).

Referencias/References

- [1] RODRIGUEZ-LANDA JF., et al. (2015). Anxiety in natural and surgical menopause: Physiologic and therapeutic bases. In: Durbano F (ed.). A fresh look anxiety disorders. Rijeka: Intech 2015; pp. 173-198.
- [2] OLMOS-VÁZQUEZ OJ., et al. (2020). Antidepressant effects of fluoxetine in natural and surgical menopause: Preclinical and clinical research. In: Berhardt LV (ed.). Advance in medicine and biology. New York: Nova Science Publisher, Inc. 2020; Vol. 157, pp. 139-170.
- [3] CABADA-AGUIRRE P., et al. (2023) Mexican traditional medicines for women's reproductive health. Sci. Rep. 13(1):2807.
- [4] FILHO CB., et al. (2016). Neurochemical factors associated with the antidepressant-like effect of flavonoid chrysin in chronically stressed mice. Eur J Pharmacol. 2016 Nov 15;791:284-296.