

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ  
ЭСТРОГЕНОВЫХ И АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ВРЕМЕННЫЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕДЕНИЯ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА****Донецкий национальный университет (г. Донецк)**

Данная работа выполнена согласно плана научно-исследовательской работы по теме «Роль біологічно активних речовин в регуляції фізіологічних функцій в нормі та при патологічних станах», номер гос. регистрации 0109U008621.

**Вступление.** Не вызывает сомнений, что андрогены и эстрогены оказывают модулирующее влияние на когнитивный и психоэмоциональный статус. Вынужденная или естественная гипоестрогения/гипоандрогения часто сопровождается комплексом патологических состояний, включая подавленное настроение, тревогу, плаксивость. В некоторых случаях развивается депрессия [1, 3, 5, 6]. Однако общеизвестным является тот факт, что имеет место индивидуальная чувствительность к действию как фармакологических агентов, так и ряду других воздействий. В связи с этим представляет собой интерес вопрос об установлении связи между чувствительностью к изменению баланса физиологических эффектов половых стероидов и индивидуально-типологическими особенностями животного организма.

Необходимость исследования механизмов возникновения психической или поведенческой депрессии связана со значительным ростом числа людей, страдающих депрессивными расстройствами. Высокая частота встречаемости пограничных нервно-психических расстройств обусловлена возрастанием эмоциональной и информационной нагрузки в условиях ускоряющегося научно-технического прогресса и темпа жизни в целом [1]. Об актуальности проблемы депрессий свидетельствуют эпидемиологические данные: распространенность расстройств депрессивного характера среди населения стран Европы и США составляет сегодня не менее 5-10%. Актуальность этой проблемы в общей медицине, где частота депрессий достигает 22-33% и превосходит такое распространенное заболевание, как артериальная гипертензия, существенно возрастает. Оригинальный поведенческий тест «отчаяния», или вынужденного плавания, впервые предложенный R. Porsolt в 1977 [7] в качестве модели для изучения антидепрессантов, со временем получил широкое применение при анализе большого спектра препаратов, в том числе анксиолитиков, психостимулянтов и т. д. Данный тест в современной психонейрофармакологии используется для установления депрессивности.

**Целью исследования** явилось установление характера влияния «фармакологической кастрации» самцов и самок белых крыс на временные характеристики поведения в условиях теста Порсолта с учетом индивидуально-типологических особенностей.

**Объект и методы исследования.** Эксперимент выполнен на 80 половозрелых лабораторных крысах (40 самцов и 40 самок), содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные проходили тестирование в тесте Порсолта дважды: перед введением фармакологических агентов (для установления исходных временных характеристик поведения в данном тесте) и после введения антагонистов половых гормонов. На основании исходного (контрольного) тестирования в группах самок и самцов выделили подгруппы, отличающиеся по уровню депрессивности (УД) согласно выраженности маркерного показателя – суммарного времени иммобилизации животных.

Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

При тестировании крысы опускались в белый пластиковый цилиндр высотой 60 см и диаметром 50 см, в который была налита вода (температура 27-28°C) таким образом, чтоб животное не имело возможности опираться задними конечностями или хвостом на дно цилиндра. Длительность теста составляла 3 мин, в течение которых регистрировалось поведение животных. Поведенческими показателями служили: количество и время периодов полной иммобилизации (ВрИМ, полное отсутствие плавательных движений при пассивном удержании животного на воде), пассивного (ВрПП, наличие легких гребковых движения задними конечностями) и активного плавания (ВрАП, интенсивное движение всеми конечностями у животного). Для характеристики временной структуры процесса подсчитывали число периодов неподвижности разной длительности, группируя их по четырем основным диапазонам: менее 6 секунд, от 6 до 18, от 18 до 36 и более 36 секунд. Учитывалось так же количество фекальных болюсов [1].

«Фармакологическую кастрацию» самцов проводили путем подкожных инъекций андрогена (ОАО

Таблиця 1

**Поведенческий профиль самцов (n = 40) с разным уровнем депрессивности в тесте Порсолта (контроль), ( $\bar{X} \pm m$ )**

Поведенческие показатели	Уровень депрессивности			
	низкий (n = 14)	высокий (n = 16)	средний (n = 10)	
Суммарное время иммобилизации, с	10,1±1,77##	22,5±2,55	44,2±2,87##	
Суммарное время пассивного плавания, с	13,8±1,13	15,4±1,78	18,8±2,73	
Суммарное время активного плавания, с	157,3±2,54**	139,1±5,37	117,0±4,98##	
Количество периодов неподвижности	5,0±0,22###	7,4±0,46	11,4±1,05##	
Количество периодов неподвижности по диапазонам	t<6	5,0±0,22**	6,9±0,77	10,1±1,23##
	6<t<18	0,0±0,00*	0,0±0,00	1,2±0,32##
	18<t<36	0,0±0,00	0,0±0,00	0,0±0,00
	t>36	0,0±0,00	0,0±0,00	0,0±0,00
Количество фекальных болюсов	6,0±0,22	4,6±0,43	5,0±0,27	

**Примечание:** #, ## – различия статистически значимы (p<0,05) и (p<0,01) соответственно в сравнении показателей условного контроля (средний уровень депрессивности) с группами высокого и низкого уровней депрессивности; \*, \*\* – различия статистически значимы (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении показателей группы с крайними типами выраженности депрессивности.

Таблиця 2

**Поведенческий профиль самок (n = 40) с разным уровнем депрессивности в тесте Порсолта (контроль), ( $\bar{X} \pm m$ )**

Поведенческие показатели	Уровень депрессивности			
	низкий (n = 14)	высокий (n = 16)	средний (n = 10)	
Суммарное время иммобилизации, с	16,4±1,13###	26,3±1,29	38,2±2,63##	
Суммарное время пассивного плавания, с	9,9±1,61*	13,0±1,32	16,6±1,60	
Суммарное время активного плавания, с	152,4±5,30*	140,8±1,73	125,2±3,37	
Количество периодов неподвижности	5,4±0,31**	7,4±0,53	10,2±0,55	
Количество периодов неподвижности по диапазонам	t<6	5,4±0,31*	6,4±0,41	9,2±0,44*
	6<t<18	0,0±0,00*	1,0±0,33	1,0±0,00#
	18<t<36	0,0±0,00	0,0±0,00	0,0±0,00
	t>36	0,0±0,00	0,0±0,00	0,0±0,00
Количество фекальных болюсов	4,3±0,42	3,1±0,21	3,2±0,29	

**Примечание:** #, ## – различия статистически значимы (p<0,05) и (p<0,01) соответственно в сравнении показателей условного контроля (средний уровень депрессивности) с группами высокого и низкого уровней депрессивности; \*, \*\* – различия статистически значимы (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении показателей группы с крайними типами выраженности депрессивности.

«Фармак», Украина) – блокатора андрогенных рецепторов – в дозе 150 мг/кг в течение 14 дней [4]. «Фармакологическую кастрацию» самок проводили путем подкожных инъекций тамоксифена (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) – блокатора эстрогенных рецепторов – в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней [2].

Первичные экспериментальные данные обрабатывались с помощью общепринятых методов математической статистики. Разделение исследуемых популяции животных на подгруппы с различным уровнем депрессивности проводилось по сигмальному отклонению. Для оценки достоверности различий между результатами контрольных исследований и для оценки достоверности отличий между опытными и контрольными данными использовался U-критерий Манна-Уитни. Математическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ STATISTIKA 6. 0 и Excel.

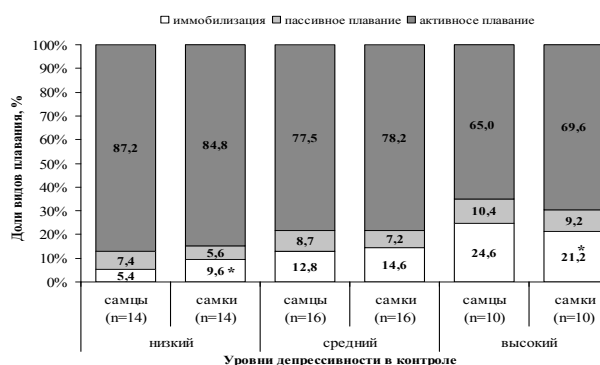
**Результаты исследований и их обсуждение.**

Согласно результатам контрольного (исходного) тестирования в тесте Порсолта исходные группы животных разделились на подгруппы с разным уровнем депрессивности следующим образом: низкий УД был показан 35% самок и самцов, средний

– 40% и высокий 25% от общего числа исследуемых животных.

Профиль поведения самцов и самок крыс в исходных условиях представлен в **таблицах 1 и 2.**

Как видно из представленных **таблиц**, некоторые поведенческие показатели самцов и самок отличаются. В основном это касается распределения



**Рис. 1. Доли различных видов плавания в структуре поведения экспериментальных животных в исходных условиях.**

**Примечание:** \* – различия статистически значимы (p<0,05) при сравнении показателей самцов и самок в пределах подгруппы.



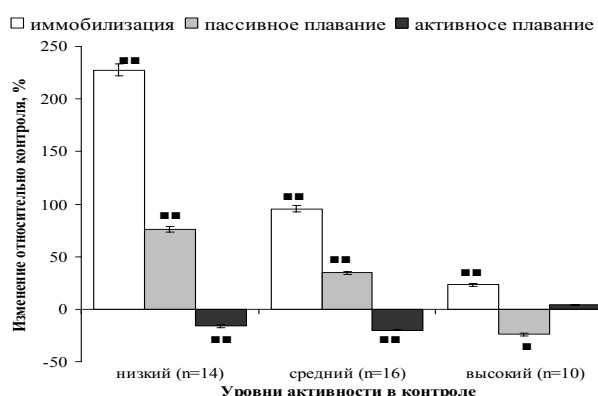
**Рис. 2.** Характер влияния антагониста рецепторов андрогенов андрофарма на временные характеристики поведения самцов (n = 40) в тесте Порсолта относительно исходных значений (приняты за 0).

Примечание: •, •• – различия статистически значимы (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении с показателями контроля.

между выделенными подгруппами суммарного времени активного и пассивного плавания, а так же общего количества периодов замираний. Обращает на себя внимание тот факт, что по уровню эмоциональности, который оценивается по количеству фекальных болюсов, животные с исходно разными уровнями депрессивности не отличаются.

Кроме того, следует отметить, что доли каждого из видов плавательного поведения животных в тесте Порсолта (иммобилизации, пассивного и активного плавания) практически совпадали у самцов и самок (рис. 1). Исключение составлял процент полной неподвижности в подгруппе с крайними УД – низким и высоким – у самок он оказался выше в первом случае (p<0,05), а у самцов – во втором (p<0,05).

Анализ результатов избирательного блокирования рецепторов половых гормонов у самцов андрофармом и у самок тамоксифеном показал, что данные виды воздействий оказали существенное влияние на показатели, характеризующие



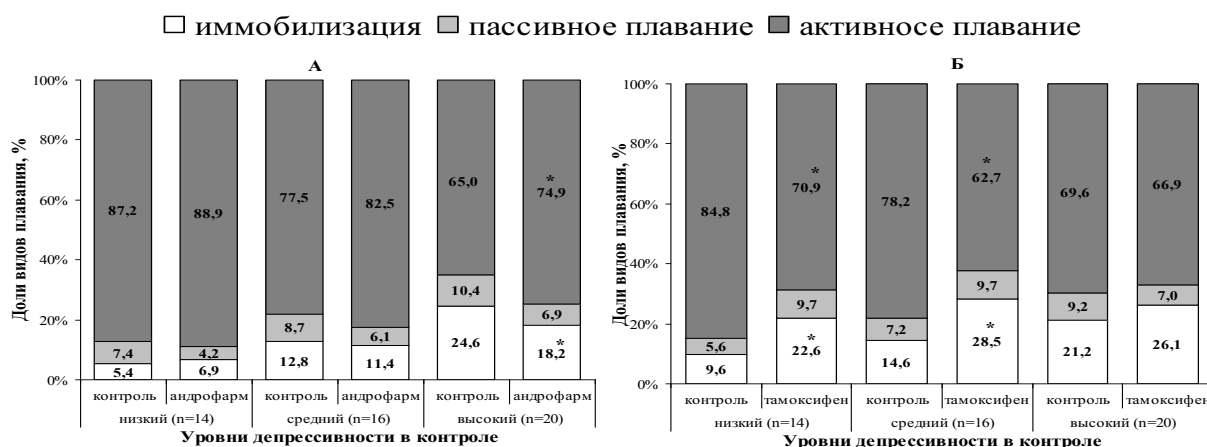
**Рис. 3.** Характер влияния антагониста рецепторов эстрогенов тамоксифена на временные характеристики поведения самок (n = 40) в тесте Порсолта относительно исходных значений (приняты за 0).

Примечание: •, •• – различия статистически значимы (p<0,05) и (p<0,01) соответственно при сравнении с показателями контроля.

депрессивность лабораторных животных. При чем в большей степени на показатели поведения оказал антиэстрогенный эффект у самок, нежели антиандрогенный у самцов.

Так, у самцов к введению андрофарма проявили чувствительность только крысы с исходно высоким УД – показатель депрессивности (суммарное время иммобилизации) снизился у этих животных на 24,9% (p<0,05) относительно значений контроля. Данные антидепрессивный эффект был достигнут за счет сокращения количества периодов замираний длительностью от 6 до 18 секунд почти в 2 раза (p<0,05). Однако у самцов всех подгрупп значительно сократилось суммарное время пассивного плавания в среднем на 28-48% (рис. 2).

Общее количество периодов замираний у самцов на фоне действия андрофарма достоверно не изменилось. Однако наблюдалось угнетение эмоциональности у крыс с крайними УД: число фекальных болюсов у исходно низкодепрессивных крыс



**Рис. 4.** Влияние блокаторов половых гормонов у самцов (А) и самок (Б) на доли различных видов плавания в структуре поведения экспериментальных животных.

Примечание: \* – различия статистически значимы (p<0,05) при сравнении показателей самцов и самок в пределах подгруппы.

сократилось на треть ( $p < 0,05$ ), у высокодепрессивных – на две трети ( $p < 0,01$ ).

Блокирование эстрогеновых рецепторов у самок привело к депрессогенному эффекту (увеличению ВрИМ) у исследуемых животных не зависимо от их исходного уровня депрессивности. При чем, наблюдалась четкая тенденция: чем ниже был УД в контроле у животных, тем в большей степени он возрастал после инъекций тамоксифена (**рис. 3**). Такой рост маркерного показателя депрессивности самок обусловлен увеличением частоты коротких периодов замирания (длительностью менее 6 секунд) в среднем от 2,5 ( $p < 0,01$ ) до 1,3 раз ( $p < 0,05$ ). Как следствие, установлено увеличение суммарного количества периодов неподвижности крыс ( $p < 0,05$ ).

Однако показатель эмоциональности самок у животных достоверных изменений не выявил.

Характер влияния блокирования андрогеновых и эстрогеновых рецепторов на долевое представительство различных видов плавания представлены на **рисунке 4**.

Как видно из представленного на **рисунке 3** графического материала, депрессивный компонент психоэмоционального состояния самок оказался наиболее зависимым от уровня половых гормонов, нежели таковой у самцов, а эмоциональный компонент – более зависим от уровня половых гормонов у самцов.

### Выводы.

1. Исследуемые животные при тестировании в контрольных условиях в условиях теста Порсолта разделены на подгруппы по уровню депрессивности. Количество особей с низким уровнем депрессивности в группе составило 35%, со средним уровнем

депрессивности – 40%, с высоким – 25%. Учитывая, что экспериментальные животные с момента рождения содержались в одинаковых условиях и получали одинаковую пищу, проведенные эксперименты позволили сделать вывод, что такой психоэмоциональный показатель как уровень депрессивности является генетически детерминированным.

2. Уровень эмоциональности у животных, отличающихся по уровню депрессивности, не отличается.

3. Избирательное блокирование андрогенов оказывает влияния только на самцов с исходно высоким уровнем депрессивности, что проявляется в антидепрессантном эффекте.

4. Избирательное блокирование эстрогенов у самок оказывает депрессогенный эффект на животных не зависимо от исходного уровня их показателя депрессивности с тенденцией: чем ниже уровень депрессивности в контроле, тем в большей степени он возрастает после инъекций тамоксифена.

Эмоциональность самцов с исходно крайними уровнями депрессивности угнетается под действием андрофарма, в то время как самки не чувствительны по данному компоненту к воздействию тамоксифена.

**Перспективы дальнейших исследований** в данной области состоят в изучении влияния гормональных систем на индивидуальную чувствительность к избирательному снижению активности нейромедиаторных систем, что может послужить основой для более корректной гормональной терапии различных психоэмоциональных расстройств.

### Список литературы

1. Бабичев В. Н. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему / В. Н. Бабичев // Вестн. Рос. АМН. – 2005. – № 6. – С. 45-53.
2. Казакова С. Б. Влияние тамоксифена на тревожность у интактных и овариоэктомированных самок крыс / С. Б. Казакова, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Экспер. и клинич. фармакология. – 2007. – № 5. – С. 28-34.
3. Караева Е. Н. Новые аспекты действия эстрогенов / Е. Н. Караева // Экспер. и клинич. фармакология – 2003. – № 4. – С. 71-78.
4. Резников А. Г. Блокаторы рецепторов андрогенов и их применение в биологии и медицине / А. Г. Резников // Достижения биологии та медицини – 2004. – № 1. – С. 4-11.
5. Сапронов Н. С. Взаимодействие нервных и гормональных факторов в реализации высших функций мозга / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, О. О. Масалова // Мед. академич. журн. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 12-21.
6. Сапронов Н. С. Половые гормоны и поведенческие реакции. / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, Н. П. Гончаров // Вестник Рос. АМН. – 2001. – № 12. – С. 29-34.
7. Porsolt R. D. Animal models of depression. Utility for transgenic research / R. D. Porsolt // Rev. Neurosci. – 2000. – №11. – P. 53-59.

УДК 616.154:577.175.6J-092.9

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ И АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ВРЕМЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕДЕНИЯ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА

Фролова Г. А.

**Резюме.** Исследовано влияние блокирования рецепторов андрогенов у самцов (андрофарм 150 мг/кг, 14 дней) и эстрогенов у самок (тамоксифен 10 мг/кг, 14 дней) белых крыс на поведение животных в условиях теста Порсолта с учетом индивидуальных особенностей. Установлено, что андрофарм оказывает антидепрессивный эффект на высокодепрессивных в контроле крыс, а тамоксифен обладает депрессогенным эффектом на самок не зависимо от исходного уровня депрессивности.

**Ключевые слова:** эстрогены, андрогены, депрессивность, тест Порсолта.

УДК 616.154:577.175.6]-092.9

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ АНТАГОНІСТІВ ЕСТРОГЕНОВИХ І АНДРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ НА ЧАСОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕДІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ В ТЕСТІ ПОРСОЛТА

Фролова Г. О.

**Резюме.** Досліджено вплив блокування рецепторів андрогенів у самців (андрофарм 150 мг/кг, 14 днів) і естрогенів у самок (тамоксифен 10 мг/кг, 14 днів) білих щурів на поведінку тварин в умовах тесту Порсолта з урахуванням індивідуальних особливостей. Встановлено, що андрофарм має антидепресивний ефект на високодепресивних в контролі щурів, а тамоксифен викликає депрессогенний ефект на самок не залежно від вихідного рівня депресивності.

**Ключові слова:** естрогени, андрогени, депресивність, тест Порсолта.

UDC 616.154:577.175.6]-092.9

### Comparative Description of Influence Antagonists Estrogen and Androgen Receptor on Time Features Behavior of the White Rat Porsolt's Test

Frolova G. A.

**Summary.** The effect of blocking androgen receptors in males (androfarm 150 mg/kg, 14 days) and estrogen in females (tamoxifen 10 mg/kg, 14 days) of white rats on the behavior of animals in a Porsolt's test. Found that androfarm has an antidepressant effect on high-depressiv rats in control, tamoxifen has depressogenic effect on females, regardless of the initial level of depression.

**Key words:** estrogen, androgens, depression, Porsolt's test.

Стаття надійшла 19.10.2012 р.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.