

© Фролова Г. А.

УДК 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

Фролова Г. А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ БЛОКИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У САМЦОВ И САМОК БЕЛЫХ КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АКТИВНОСТИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ

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. Общеизвестным является тот факт, что половые гормоны обладают нейромодуляторным эффектом в отношении некоторых медиаторов в ЦНС [2, 4, 6, 7]. А поскольку благодаря балансу ряда нейромедиаторных систем мозга, индивид обладает определенным психоэмоциональным профилем, то очевидно, что нарушение обмена половых гормонов может привести к различному комплексу расстройств (например, тревожных и депрессивных) в этой области [3, 5]. В связи с широким применением различных препаратов, модулирующих тем или иным образом гормональный статус мужчин и женщин, представляется актуальным исследование влияния данных гормональных систем на психоэмоциональное состояние индивида.

Целью исследования явилось установление характера влияния блокирования рецепторов половых гормонов у самцов и самок белых крыс с исходно различным уровнем активности на проявления некоторых психоэмоциональных показателей.

Объект и методы исследования. Эксперимент был проведен на 80 беспородных лабораторных крысах (40 самок и 40 самцов). Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Поведенческую активность устанавливали в условиях теста продырявленное поле (ПП), маркерным показателем в котором служит исследовательская активность (ИА, суммарное количество вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки); кроме того, в условиях ПП устанавливали уровень двигательной активности (ДА) как общее количество пересеченных квадратов [7]. Тревожность определяли в условиях теста приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) по общему времени пребывания на открытом пространстве лабиринта [3]. Депрессивность и эмоциональность крыс оценивали в тесте Порсолта путем подсчета общего времени неподвижности и количества фекальных

болюсов, соответственно [8]. После контрольного (исходного) тестирования самки и самцы по сигмальному отклонению были разделены на три подгруппы, согласно выраженности у них исследовательского поведения в продырявленном поле. На следующей стадии эксперимента проводилось блокирование рецепторов половых гормонов у животных, после чего крысы проходили повторное тестирование в условиях указанных выше тестов. Блокирование рецепторов андрогенов у самцов проводили путем подкожных инъекций андрофарма (ОАО «Фармак», Украина) в дозе 150 мг/кг в течение 14 дней [5]. Блокирование рецепторов эстрогенов у самок проводили путем подкожных инъекций тамоксифена (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней [3].

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 продырявленном поле исходные группы животных разделились на подгруппы с разным уровнем исследовательской активности следующим образом: низкий уровень активности (УА) был показан 35% самок и 30% самцов, средний – 40% и 35% самок и самцов соответственно, высокий – 25% от общего числа самок и 35% от общего числа самок самцов.

Психоэмоциональный профиль самцов и самок крыс, различающихся по уровню исследовательской активности в продырявленном поле в исходных условиях представлен в **таблице**.

Как видно из данных, представленных в **таблице**, у средне- и высокоактивных в исходных условиях самок уровень выраженности двигательной активности не отличается. У самцов же данный показатель четко коррелирует с уровнем исследовательской активности. Обращает на себя внимание

Таблица

Психоэмоциональный профиль самок (n = 40) и самцов (n = 40) с разным уровнем активности в продырявленном поле (контроль), ($\bar{X} \pm m$)

Поведенческие показатели	Пол	Уровень активности		
		низкий	высокий	средний
Исследовательская активность	♀	4,4 ± 0,79 ^{##}	15,4 ± 1,15	24,2 ± 2,01 ^{##}
	♂	4,7 ± 1,09 [#]	12,6 ± 0,92	19,0 ± 0,85 ^{##}
Двигательная активность	♀	9,4 ± 2,36 ^{##}	25,3 ± 3,11	27,8 ± 1,40 ^{##}
	♂	8,2 ± 1,09 [#]	14,0 ± 1,19	25,1 ± 2,18 ^{##}
Общее время пребывания на открытом пространстве лабиринта, с	♀	134,6 ± 20,64 [#]	208,6 ± 15,34	222,6 ± 19,35 [*]
	♂	76,3 ± 25,13	51,6 ± 2,65	22,5 ± 9,28 [#]
Суммарное время неподвижности в тесте Порсолта, с	♀	21,7 ± 3,20	27,1 ± 4,25	26,2 ± 5,34
	♂	17,0 ± 2,77	27,3 ± 6,59	24,7 ± 4,73
Уровень эмоциональности	♀	3,8 ± 0,73	4,0 ± 1,0	0,8 ± 0,22 ^{##}
	♂	5,3 ± 0,49	4,7 ± 0,81	5,4 ± 0,48

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

тот факт, что уровень депрессивности обоих полов, устанавливаемый в тесте Порсолта, одинаков у всех животных не зависимо от исходного уровня их активности. Аналогичным образом, не различаются по уровню эмоциональности самцы разных подгрупп.

Однако выявлено, что исходно низкоактивным самкам и высокоактивным самцам свойственна большая тревожность, нежели другим подгруппам крыс, а исходно высокоактивным самкам – меньшая эмоциональность.

На следующем этапе исследования устанавливалась степень влияния блокирования рецепторов андрогенов у самцов и эстрогенов у самок на выраженность некоторых психоэмоциональных характеристик у крыс с исходно разным уровнем активности. Так, установлено, что блокирование рецепторов половых гормонов привело к угнетению проявлений как исследовательской, так и двигательной активности у высокотревожных самок и самцов в среднем на 60-67% (p<0,01) в случае с ИА и 50-58% (p<0,01) в случае с ДА (рис. 1, 2). Антиэстрогенное воздействие тамоксифена у самок с исходно средним уровнем активности привело к аналогичному эффекту – значительному сокращению проявлений поведенческой активности (на 85-90%, p<0,01). У

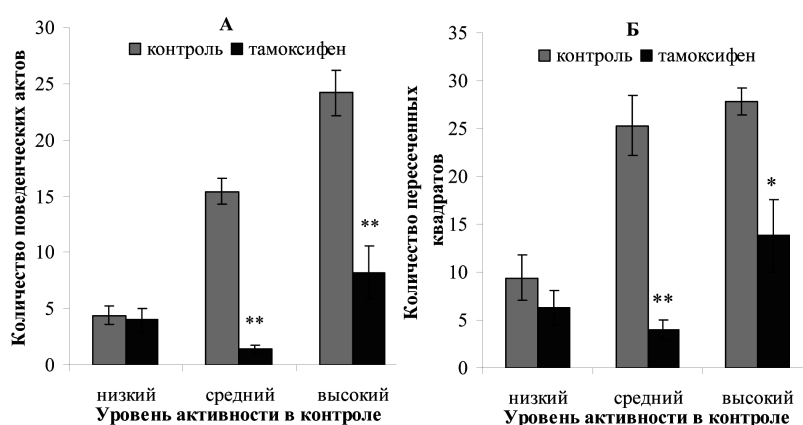


Рис. 1. Характер влияния тамоксифена на исследовательскую (А) и двигательную (Б) активность самок в продырявленном поле.

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

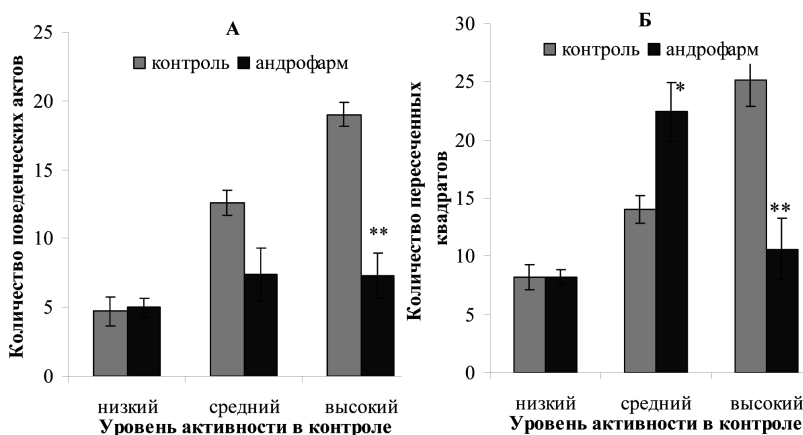


Рис. 2. Характер влияния андрофарма на исследовательскую (А) и двигательную (Б) активность самцов в продырявленном поле.

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

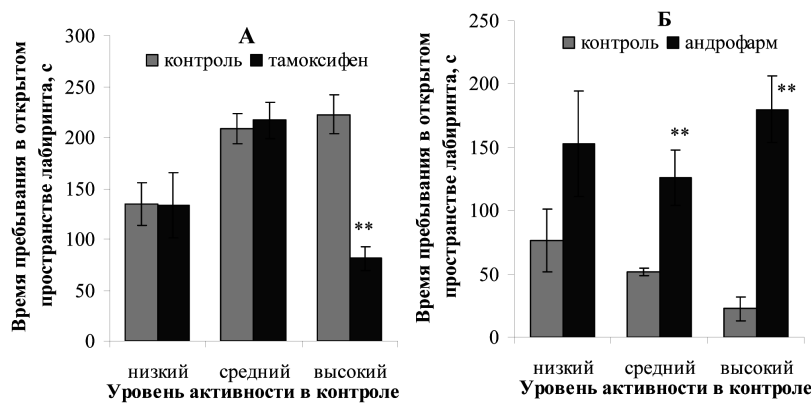


Рис. 3. Характер влияния блокирования рецепторов половых гормонов на время пребывания на открытом пространстве самок (А) и самцов (Б) в приподнятом крестообразном лабиринте.

Примечание: ** – различия статистически значимы ($p < 0,01$) при сравнении с исходными показателями.

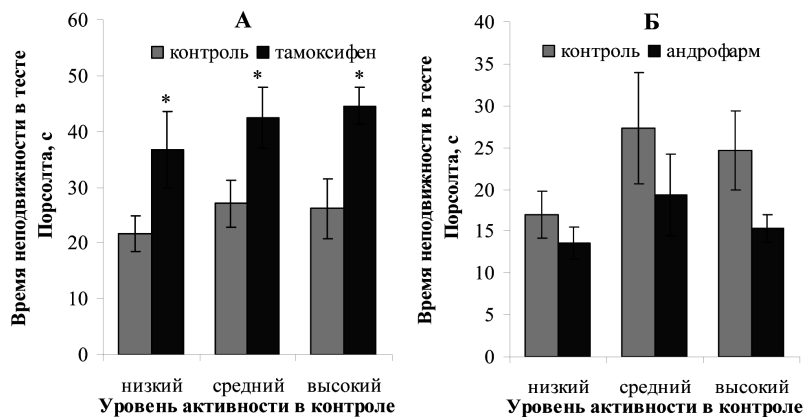


Рис. 4. Характер влияния блокирования рецепторов половых гормонов на показатель депрессивности самок (А) и самцов (Б) в тесте Порсолта.

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными показателями.

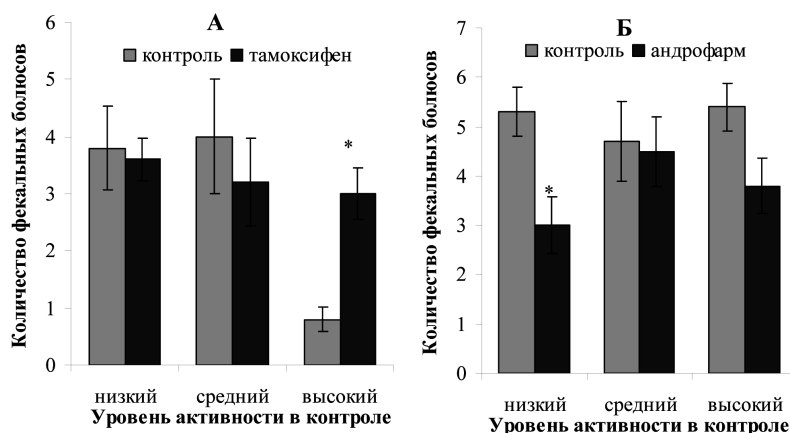


Рис. 5. Характер влияния блокирования рецепторов половых гормонов на показатель эмоциональности самок (А) и самцов (Б) в тесте Порсолта.

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными показателями.

самцов же этой подгруппы блокирование рецепторов андрогенов привело к увеличению двигательной активности. Исходно низкоактивные крысы чувствительности к данным фармакологическим воздействиям в условиях продырявленного поля не проявили.

Относительно влияния блокирования рецепторов половых гормонов на показатель тревожности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте, отличающихся по исходному уровню активности, установлено следующее. Антиэстрогенное действие тамоксифена оказало анксиогенный эффект на высокоактивных самок: время пребывания на открытом пространстве у крыс данной подгруппы сократилось на 63,6 % ($p < 0,01$) относительно исходных значений (рис. 3, А). На тревожность самок остальных подгрупп тамоксифен не повлиял. У самцов же блокирование рецепторов половых гормонов оказало анксиолитический эффект, проявившийся в увеличении маркерного показателя ПКЛ на 143,8 % ($p < 0,01$) и 700 % ($p < 0,01$) у средне- и высокоактивных крыс соответственно (рис. 3, Б).

Ярко выраженный депрессогенный эффект блокирования рецепторов эстрогенов был выявлен у самок всех исходных подгрупп активности в условиях теста Порсолта (рис. 4, А): увеличение показателя депрессивности составило в среднем от 55 до 70 % ($p < 0,05$). На депрессивный статус самцов андрофарм оказал антидепрессивный эффект, однако достоверными эти изменения не оказались (рис. 4, Б).

Характер влияния тамоксифена на самок и андрофарма на самцов представлен на рисунке 5. Очевидно, что тамоксифен оказал влияние на эмоциональность только высокоактивных в контроле самок в сторону ее увеличения (в 3,8 раз, $p < 0,05$); действие андрофарма же привело к угнетению проявления данного показателя на треть ($p < 0,05$) у исходно низкоактивных самцов.

Выводы.

1. Результаты исходного тестирования исследуемых

животных в тесте продырявленное поле позволили выделить среди однородной популяции крыс животных, отличающихся по уровню активности. 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 активности является генетически детерминированным.

2. Животные, отличающиеся по исходному уровню активности, не отличаются по уровню депрессивности.

3. Самки и самцы с исходно низким уровнем активности не проявляют чувствительности к блокированию эстрогеновых и андрогеновых рецепторов соответственно.

4. Избирательное блокирование рецепторов эстрогенов у самок оказывает депрессогенный эффект на животных не зависимо от исходного уровня их поведенческой активности. Избирательное блокирование рецепторов андрогенов у самцов оказывает анксиолитический эффект на животных не зависимо от исходного уровня их поведенческой активности.

Перспективы дальнейших исследований в данной области состоят в изучении влияния различных гормональных систем на психоэмоциональное состояние животного организма с учетом его индивидуально-типологических особенностей, что даст возможность для более эффективного использования ряда гормональных препаратов.

Литература

1. Амтиславская Т. Г. Половая активация самцов: поведение и гормональный ответ / Т. Г. Амтиславская, К. В. Осипов // Бюллетень СО РАН. – 2003. – № 3. – С. 112-114.
2. Бабичев В. Н. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему / В. Н. Бабичев // Вестн. Рос. АМН. – 2005. – № 6. – С. 45-53.
3. Казакова С. Б. Влияние тамоксифена на тревожность у интактных и овариоэктомизированных самок крыс / С. Б. Казакова, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Экспер. и клинич. фармакология. – 2007. – № 5. – С. 28-34.
4. Караева Е. Н. Новые аспекты действия эстрогенов / Е. Н. Караева // Экспер. и клинич. фармакология – 2003. – № 4. – С. 71-78.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Porsolt R. D. Animal models of depression. Utility for transgenic research // Rev. Neurosci. 2000. – № 11. – P. 53-59.

УДК 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ БЛОКИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У САМЦОВ И САМОК БЕЛЫХ КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АКТИВНОСТИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ

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 батареи тестов с учетом индивидуальных особенностей. Самки и самцы с исходно низким уровнем активности не проявляют чувствительности к блокированию эстрогеновых и андрогеновых рецепторов соответственно. Избирательное блокирование рецепторов эстрогенов у самок оказывает депрессогенный эффект на животных не зависимо от исходного уровня их поведенческой активности. Избирательное блокирование рецепторов андрогенов у самцов оказывает анксиолитический эффект на животных не зависимо от исходного уровня их поведенческой активности.

Ключевые слова: эстрогены, андрогены, поведенческая активность, тревожность, депрессивность, эмоциональность.

УДК 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТУ БЛОКУВАННЯ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У САМЦІВ І САМИЦЬ БІЛИХ ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ АКТИВНОСТІ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ПОВЕДІНКИ

Фролова Г. О.

Резюме. Досліджено вплив блокування рецепторів андрогенів у самців (андрофарм, 150 мг/кг, 14 днів) і естрогенів у самиць (тамоксифен, 10 мг/кг, 14 днів) білих щурів на поведінку тварин в умовах батареї тестів з урахуванням індивідуальних особливостей. Самиці і самці з початково низьким рівнем активності не проявляють чутливості до блокування естрогенових і андрогенових рецепторів відповідно. Вибірче блокування рецепторів естрогенів у самиць надає депрессогенний ефект на тварин не залежно від початкового рівня їх поведінкової активності. Вибірче блокування рецепторів андрогенів у самців надає анксиолітичний ефект на тварин не залежно від початкового рівня їх поведінкової активності.

Ключові слова: естрогени, андрогени, поведінкова активність, тривожність, депресивність, емоційність.

UDC 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

Comparative Characteristics of the Effects of Blocking the Receptors of the Sex Hormones in the Male and Female Wistar Rats with Different Level of Activity in Some of the Indicators of Behavior

Frolova G. A.

Summary. Well-known is the fact that sex hormones have neuromodulatory effects on certain neurotransmitters in the central nervous system. And as the number of balance due to neurotransmitter systems in the brain, the individual has a certain psycho-emotional profile, it is evident that the metabolism of sex hormones can lead to various complex disorders (anxiety and depression) in this area.

The aim of the study is to establish the nature of the influence block the receptors of sex hormones in male and female white rats with different levels of baseline activity in the manifestation of some psycho-emotional indicators.

The experiment was conducted on 80 outbred laboratory rats (40 females and 40 males). Behavioral activity set in a holeboard test, a marker which is the measure of research activity (the total number of vertical posts and looking into the hole), in addition, under the conditions set holeboard level of motor activity as the total number squares crossed. Anxiety measured in the elevated plus maze test in total time spent in the open space of the labyrinth. Depression and emotional rats were evaluated in the test Porsolt by counting the total immobility time and the number of fecal boluses, respectively. After the control (baseline) test for males and females signal deviation were divided into three groups according to the severity of their exploratory behavior in holeboard. At the next stage of the experiment conducted blocking receptor hormones in animals, and then the rats were retested in the above tests. Blocking androgen receptors in males performed by subcutaneous injection androfarma ("Farmak", Ukraine) 150 mg/kg for 14 days. Block estrogen receptor females was performed by subcutaneous injection of tamoxifen ("Pharmaceutical Company "Health", Ukraine), at a dose of 10 mg/kg for 14 days.

Primary experimental data were processed using standard methods of mathematical statistics. Separation of the test animal population into subgroups with different levels of depression was conducted by signal deviation. To assess the significance of differences between the results of research and monitoring to assess the reliability of the differences between experimental and control data used by U-Mann-Whitney test. Mathematical treatment of the material was carried out using the software package STATISTIKA 6. 0 and Excel.

According to the reference (baseline) in the holeboard test the initial wort group of animals were divided into subgroups with different levels of research activity as follows: a low level of activity demonstrated 35 % females and 30 % males, average – 40 % and 35 % of females and males therefore, a high – 25 % of the total number of females and 35 % of the total number of females than males.

Control tests revealed no significant differences in the level of depression in males and females with different levels of activity and the level of emotionality in males.

Females and males with initially low levels of activity do not show sensitivity to blocking estrogen and androgen receptors, respectively: behavioral indices of activity, anxiety, depression and emotional authenticity of control values did not differ.

Selective blocking estrogen receptors in the female has a depressogenic effect in Porsolt test on animals, regardless of their initial level of behavioral activity and depressive-like effects in the medium- and high-level rats holeboard. Anti-estrogenic effect of tamoxifen on the initially high level of females leads to the stimulation of emotion and anxiolytic effects from them.

Selective blocking androgen receptors in the male exerts anxiolytic effects in animals, regardless of their initial level of behavioral activity, without affecting the status of male depression.

Future work in this area is to study the effect of different hormonal systems in the emotional state of the animal body, given its individual-typological features, which will allow for more efficient use of a number of hormones.

Key words: estrogens, androgens, behavioral activity, anxiety, depression, emotional.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 3. 09. 2013 р.