

© Фролова Г. А.

УДК 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

Фролова Г. А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФИКАЦИЙ ТРЕВОЖНОГО ПОВЕДЕНИЯ, ВЫЗВАННЫХ БЛОКИРОВАНИЕМ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У САМОК И САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС

Донецкий национальный университет

(г. Донецк)

Данная работа выполнена согласно плана научно-исследовательской работы по теме «Роль биологически активных речовин в регуляції фізіологічних функцій в нормі та при патологічних станах», № гос. регистрации 0109U008621.

Вступление. Тревожность является одним из комплексных показателей приспособительного поведения, во многом определяющим текущий вектор всей поведенческой реакции организма. Он подвержен различным воздействиям внешней среды и в большой мере осуществляется под влиянием внутренних факторов (таких как баланс медиаторных систем мозга и степень активации кортикостероидных рецепторов), которые при длительном дисбалансе могут создать угрозу возникновения психопатологий [5, 6, 7, 13]. Известно, что половые гормоны выступают в качестве модуляторов ряда нейромедиаторов, а так же оказывают модулирующее воздействие на стероидные рецепторы [2, 3, 11, 13]. Данным фактом и объясняется существенное влияние изменения гормонального статуса организма на его психоэмоциональный статус [1, 4, 6, 9, 10, 12].

Целью исследования явилось установление поведенческих коррелят антиандрогенного и антиэстрогенного воздействия на самцов и самок белых крыс в условиях приподнятого крестообразного лабиринта с учетом индивидуально-типологических особенностей.

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», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

Тревожность животных устанавливали в условиях приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), маркерным показателем в котором служит суммарное время пребывания на открытом пространстве лабиринта; кроме того, в условиях ПКЛ устанавливали уровень двигательной (ДА) и исследовательской

(ИА) активности по числу переходов между закрытыми рукавами и количеству вертикальных стоек на открытом пространстве соответственно [8]. После контрольного (исходного) тестирования самки и самцы были разделены на три подгруппы, согласно выраженности у них суммарного времени пребывания на открытом пространстве лабиринта. На следующей стадии эксперимента проводилось блокирование рецепторов половых гормонов у животных, после чего крысы проходили повторное тестирование в условиях ПКЛ. Блокирование рецепторов андрогенов у самцов проводили путем подкожных инъекций андрофарма (ОАО «Фармак», Украина) в дозе 150 мг/кг в течение 14 дней [4]. Блокирование рецепторов эстрогенов у самок проводили путем подкожных инъекций тамоксифена (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней [11].

Первичные экспериментальные данные обрабатывались с помощью общепринятых методов математической статистики. Разделение исследуемых популяции животных на подгруппы с различным уровнем тревожности 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 приподнятом крестообразном лабиринте, исходные группы животных разного пола разделились на подгруппы с разным уровнем тревожности в одинаковых долях: максимальной оказалась группа, поведение которой характеризуется средними значениями времени пребывания на открытом пространстве лабиринта (40-45% от исходной группы животных), доля крыс с крайними уровнями тревожности составила 25-30%. Поведенческий профиль самцов и самок крыс, различающихся по уровню тревожности в ПКЛ, представлен в **таблице**.

Таблица
Профили поведения самок (n = 40) и самцов (n = 40)
с разным уровнем тревожности в приподнятом
крестообразном лабиринте (контроль), ($\bar{O} \pm m$)

Поведенческие показатели		Уровни тревожности		
		низкий	средний	высокий
Время пребывания на открытом пространстве лабиринта, с	♀	241,3 ± 6,29 ^{####}	169,9 ± 9,56 ^{**}	97,6 ± 12,09 ^{####}
	♂	192,8 ± 13,31 ^{###}	30,0 ± 7,39 [*]	0,0 ^{###}
Выходы в открытое пространство	♀	1,6 ± 0,26	2,1 ± 0,26	1,8 ± 0,38 ^{**}
	♂	1,6 ± 0,21	1,3 ± 0,16	0,0 ^{###}
Количество стоек	♀	1,6 ± 0,58	2,6 ± 0,53 [*]	0,0 ^{####}
	♂	2,3 ± 0,31 [*]	7,1 ± 0,94	4,8 ± 1,12
Количество переходов между закрытыми рукавами	♀	1,5 ± 0,76	0,9 ± 0,46	0,6 ± 0,27
	♂	0,8 ± 0,31	1,4 ± 0,30	1,0 ± 0,33

Примечание: #, ## – разница статистически значима при (p < 0,05) и (p < 0,01) соответственно при сравнении показателей условного контроля (средний уровень тревожности) с группами высокого и низкого уровней тревожности; •, •• – отличия достоверны при (p < 0,05) и (p < 0,01) соответственно при сравнении показателей групп с высоким и низким уровнями тревожности; ■, ■■ – разница статистически значима при (p < 0,05) и (p < 0,01) соответственно при сравнении показателей самок и самцов в пределах подгрупп.

Из данных **таблицы** очевидно, что самки и самцы с одинаковым уровнем тревожности отличаются по численным значениям поведенческих показателей в лабиринте. Так, у самцов суммарное время пребывания на открытом пространстве ПКЛ значительно выше такового у самок во всех подгруппах тревожности. Вместе с тем, у высокотревожных самок частота повторных выходов на открытое пространство лабиринта выше, чем значение этого показателя у самцов, а количество вертикальных стоек, характеризующих исследовательскую активность в условиях ПКЛ, напротив, в подгруппах средне- и высокотревожных самцов выше, чем у самок.

При анализе влияния блокирования рецепторов половых гормонов у самцов и самок установлено, что маркерный показатель тревожности

в условиях данного теста у крыс менялся не только в зависимости от пола животных, но и в зависимости от исходного уровня их тревожности. Так, в ответ на антиэстрогенное воздействие у самок с исходно низкой тревожностью выявлен анксиогенный эффект, в то время как у самок с высоким уровнем тревожности в контроле – анксиолитический (**рис. 1А**).

Следует отметить, что направленность реакции самцов с исходно крайними уровнями тревожности на антиандрогенное воздействие андрофарма совпала с таковой у самок при действии тамоксифена. Отличие состояло только в степени выраженности данных эффектов: анксиолитическое действие андрофарма более выражено, чем тамоксифена; анксиогенное действие тамоксифена более выражено, чем таковое у андрофарма. У исходно среднетревожных самцов андрофарм значительно снизил уровень тревожности.

Еще один показатель, характеризующий тревожность экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте – частота повторных выходов на открытое пространство – у самок достоверно не отличался от значений контроля (**рис. 1Б**), в то время как у самцов направленность изменений данного показателя совпала с описанными выше тенденциями (**рис. 1А**).

Что касается проявлений двигательной активности крыс в ПКЛ, то о них судили по количеству переходов между закрытыми рукавами. Как показал анализ данных, антиэстрогенное воздействие тамоксифена привело к угнетению двигательной активности у самок не зависимо от исходного уровня их тревожности (**рис. 2А**). Блокирование рецепторов мужских половых гормонов андрофармом практически не оказало влияния на ДА самцов.

Исследовательская активность, оцениваемая по частоте вертикальных стоек на открытых рукавах лабиринта, в случае использования тамоксифена имела тенденцию к снижению, однако, достоверным такое изменение показателя оказалось только в подгруппе самок с исходно средним уровнем

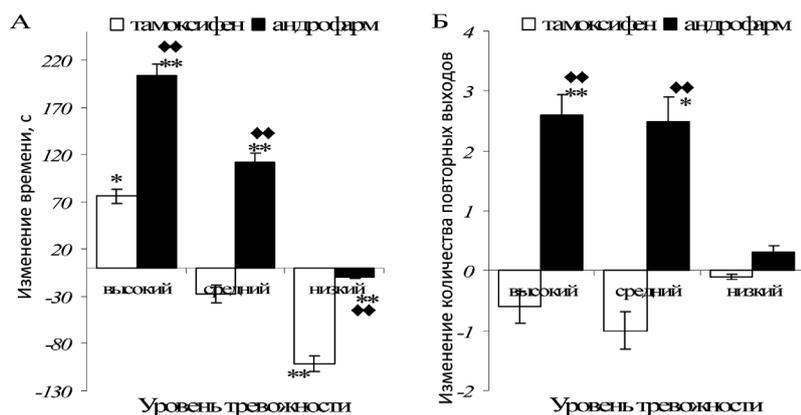


Рис. 1. Характер изменения суммарного времени пребывания на открытом пространстве лабиринта (А) и частоты повторных выходов на него (Б) у самцов и самок в результате блокирования рецепторов андрогенов и эстрогенов соответственно. Здесь и далее за ось X приняты исходные значения показателей.

Примечание: *, ** – отличия статистически значимы при (p < 0,05) и (p < 0,01) соответственно при сравнении с исходными значениями показателей; ♦, ♦♦ – отличия статистически значимы при (p < 0,05) и (p < 0,01) соответственно при сравнении показателей самок и самцов.

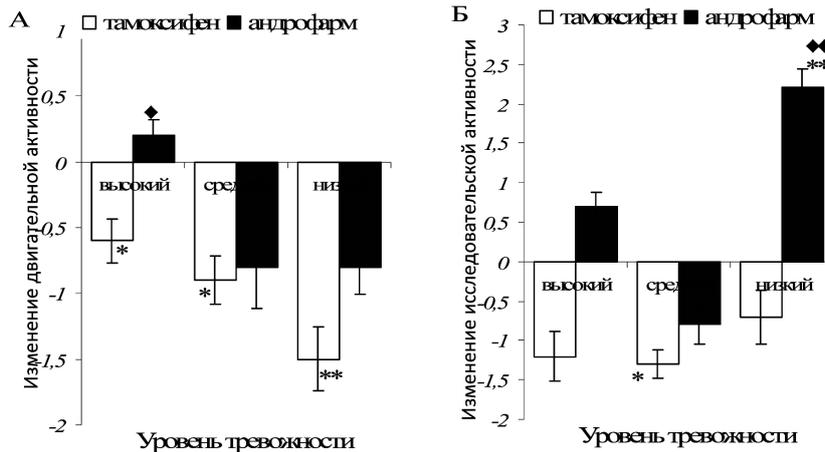


Рис. 2. Характер изменения двигательной (А) и исследовательской (Б) активности у самцов и самок в приподнятом крестообразном лабиринте в результате блокирования рецепторов андрогенов и эстрогенов соответственно.

Примечание: *, ** – отличия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении с исходными значениями показателей; ♦, ♦♦ – отличия статистически значимы при ($p < 0,05$) и ($p < 0,01$) соответственно при сравнении показателей самок и самцов.

тревожности. У самцов блокирование рецепторов мужских половых гормонов андрофармом привело к увеличению проявлений ИА в подгруппе исходно низкотревожных крыс (рис. 2Б).

Выводы.

1. Антиэстрогенное воздействие на самок оказывает разнонаправленные эффекты на

исследовании влияния различного гормонального статуса на психоэмоциональное состояние животного организма с учетом его индивидуально-типологических особенностей, что даст возможность для более эффективной коррекции психоэмоциональных расстройств, возникающих при дисбалансе эстрогенного и андрогенного статуса организма.

тревожность крыс в зависимости от исходного уровня тревожности.

2. Антиандрогенное воздействие на самцов оказывает анксиолитический эффект на самцов с исходно высоким и средним уровнем тревожности и анксиогенный на низкотревожных крыс.

3. Тамоксифен угнетает двигательную активность самок не зависимо от исходного уровня тревожности и исследовательскую у исходно среднетревожных животных.

4.ю Андрофарм стимулирует исследовательскую активность исходно низкотревожных самцов и не влияет на двигательную активность.

Перспективы дальнейших исследований в данной области состоят в

Литература

1. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: Современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 18-25.
2. Бабичев В. Н. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему / В. Н. Бабичев // Вестник РАМН. – 2006. – №6. – С. 45-54.
3. Груббер К. Выработка эстрогенов и их эффекты / К. Груббер, В. Чуггуэль, И. Хюбер // Междунар. мед. журн. – Вып. 346, №5. – С. 546-553.
4. Джафаров М. Х. Стероиды: строение, получение, свойства и биологическое значение, применение в медицине и ветеринарии: Учебное пособие / М. Х. Джафаров, С. Ю. Зайцев, В. И. Максимов / Под ред. проф. В. И. Максимова. – СПб. : Лань, 2010. – 288 с.
5. Дмитриева Т. Б. Клиническая нейрохимия в психиатрии / Т. Б. Дмитриева, А. З. Дроздов, Б. М. Коган. – М., 1998. – 300 с.
6. Жуков Д. А. Биология поведения: гуморальные механизмы / Д. А. Жуков. – СПб. : Речь, 2007. – 443 с.
7. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку : Нурлан, 2007. – 229 с.
8. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А. В. Калуев. – К. : CSF, 1998. – 98 с.
9. Кокаева Ф. Ф. Поведенческий мониторинг: концепция и методы / Ф. Ф. Кокаева. – М. : Витас-К, 2005. – 72 с.
10. Пошивалов В. П. Фармакоэтология / В. П. Пошивалов // Успехи совр. биол. – 1985. – Т. 99, №3. – С. 463-478.
11. Сапронов Н. С. Взаимодействие нервных и гормональных факторов в реализации высших функций мозга / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, О. О. Масолова // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 12-20.
12. Судаков К. В. Экспериментальные подходы к индивидуальной медицине: зависимость эффектов фармакологического воздействия от характера поведения животных / К. В. Судаков, А. В. Котов, С. С. Перцов // Вестн. Уральской мед. академической науки. – 2004. – № 1. – С. 51-57.
13. Узбеков М. Г. Нейрохимические аспекты взаимодействия моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии / М. Г. Узбеков // Социал. и клинич. психиатр. – 2005. – Т. 15, вып. 2. – С. 108-110.

УДК 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФІКАЦІЙ ТРИВОЖНОГО ПОВЕДІНКИ, ВИКЛИКАНИХ БЛОКУВАННЯМ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У САМОК І САМЦІВ БІЛИХ ЩУРІВ

Фролова Г. А.

Резюме. Досліджено вплив блокування рецепторів естрогенів у самиць (тамоксифен, 10 мг/кг, 14 днів) та андрогенів у самців (андрофарм, 150 мг/кг, 14 днів) на поведінку тварин у піднесеному хрестоподібному лабіринті з урахуванням індивідуальних особливостей.

Встановлено, що антиестрогенний вплив тамоксифену на самиць надає різноспрямовані ефекти на тривожність щурів в залежності від вихідного рівня тривожності; антиандрогенна дія андрофарма на самців надає анксиолітичний ефект на самців з початково високим і середнім рівнем тривожності і анксиогенний на низкотривожних щурів. При цьому тамоксифен пригнічує рухову активність самиць не залежно від вихідного рівня тривожності та дослідницьку у початково середньотривожних тварин, а андрофарм стимулює дослідницьку активність початково низкотривожних самців і не впливає на рухову активність.

Ключові слова: тривожність, андрофарм, тамоксифен, блокатори рецепторів статевих гормонів.

УДК 616. 154:577. 175. 6]-092. 9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФИКАЦИЙ ТРЕВОЖНОГО ПОВЕДЕНИЯ, ВЫЗВАННЫХ БЛОКИРОВАНИЕМ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У САМОК И САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС

Фролова Г. А.

Резюме. Исследовано влияние блокирования рецепторов эстрогенов у самок (тамоксифен, 10 мг/кг, 14 дней) и андрогенов у самцов (андрофарм, 150 мг/кг, 14 дней) на поведение животных в приподнятом крестообразном лабиринте с учетом индивидуальных особенностей.

Установлено, что антиэстрогенное воздействие тамоксифена на самок оказывает разнонаправленные эффекты на тревожность крыс в зависимости от исходного уровня тревожности; антиандрогенное воздействие андрофарма на самцов оказывает анксиолитический эффект на самцов с исходно высоким и средним уровнем тревожности и анксиогенный на низкотривожных крыс. При этом тамоксифен угнетает двигательную активность самок не зависимо от исходного уровня тревожности и исследовательскую у исходно среднетривожных животных, а андрофарм стимулирует исследовательскую активность исходно низкотривожных самцов и не влияет на двигательную активность.

Ключевые слова: тревожность, андрофарм, тамоксифен, блокаторы рецепторов половых гормонов.

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

Comparative Characteristics of Modifications Anxious Behavior Caused by Blocking Receptors of Sex Hormones in Females and Males White Rats

Frolova G. A.

Abstract. Anxiety is one of complex indices of adaptive behaviour, in many respects determining the current vector behavioral reactions of the entire organism. It is known that sex hormones act as modulators of a number of neurotransmitters but also have a modulating effect on steroid receptors. This fact explains the significant impact of changes in hormonal status of the organism on its psycho-emotional status.

The *aim* of the study is to establish behavioral correlates antiandrogenic and antiestrogenic effects on male and female white rats in conditions elevated plus-maze taking into account individual-typological characteristics.

Primary experimental data were processed using standard methods of mathematical statistics. Separation of the test animal population into subgroups with different levels of anxiety 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.

The experiment was conducted on 80 purebred lab rats (40 females and 40 males). Anxiety animals was established in conditions elevated plus-maze (EPM), a marker indicator of which is the total time of stay in the open space of the maze; moreover, in the conditions of the EPM has established a level of locomotion (LA) and research (RA) activity on the number of transitions between closed sleeves and the number of vertical racks in open space, respectively.

After control (original) testing females and males were divided into three subgroups, according to the severity they have a total time of stay in the open space of the maze. At the next stage of the experiment was conducted blocking receptors of sex hormones in animals, then the rats were tested again in the conditions of the EPM. Blocking androgen receptors in males conducted by injection of androfarm ("Farmak", Ukraine) in the dose of 150 mg/kg for 14 days, i. p. Blocking of estrogen receptors in females conducted by injection tamoxifen ("Pharmaceutical company "Zdorovie", Ukraine) in the dose of 10 mg/kg for 14 days, i. p.

According to the results of control testing in elevated plus-maze, the original group of animals of different sex divided into subgroups with different level of anxiety in equal shares: maximum proved to be the group whose behavior is characterized by average time spent in the open space of the maze (40-45 % of the original group of animals), the share of rats with extreme levels of anxiety amounted to 25-30 %.

It is established that females and males with the same level of anxiety differ on the numerical values of behavioral indicators in the maze. So, males total time of stay in the open space EPM significantly higher than that of males in all subgroups of anxiety. However, high-anxiety females frequency re exits in open space of the maze higher than the value of this indicator in males, and the number of vertical racks characterizing research activity in the conditions of the EPM, in contrast, in sub-groups middle and high-anxiety males is higher than that of females.

It is established that antiestrogenic effects of tamoxifen on females has mixed effects on anxiety rats depending on the source of the anxiety level; antiandrogenic impact of androfarm males has anxiolytic effect on males with high initial and average level of anxiety and entries on low-anxiety rats. While tamoxifen reduces motor activity of females regardless of the source of the anxiety level and research the source middle-anxiety animals, and androfarm stimulate research activity source low-anxiety males and does not affect motor activity.

Keywords: anxiety, androfarm, tamoxifen, blockers receptors of sex hormones.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 21. 07. 2014 р.