

## ЭТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИЭСТРОГЕННОГО И АНТИАНДРОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА САМОК И САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПО УРОВНЮ ДЕПРЕССИВНОСТИ

Г. А. Фролова

*Донецкий национальный университет (г. Донецк)*

Поступила в редакцию 15.12.2015 г.

**Аннотация.** Проведен сравнительный анализ поведения самцов белых крыс при блокировании рецепторов андрогенов (андрофарм 150 мг/кг, 14 дней) и самок при блокировании рецепторов эстрогенов (тамоксифен 10 мг/кг, 14 дней) в тесте «вынужденное плавание» с учетом индивидуальных особенностей животных. Показан антидепрессивный эффект андрофарма на высокодепрессивных в контроле самцов и депрессогенный тамоксифена у самок всех исходных подгрупп депрессивности.

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

**Abstract.** A comparative analysis of the behavior of the male white rats by blocking the androgen receptor (androfarm, 150 mg/kg, 14 days) and females by blocking the estrogen receptors (tamoxifen, 10 mg/kg, 14 days) in the test "forced swimming" with the individual peculiarities of animals. Shown antidepressant effect of androfarm on high-depressiv rats in control males and depressogenic of tamoxifen in females of all source sub-groups of depression.

**Keywords:** estrogen, androgens, depression, test Porsolt.

Не вызывает сомнений, что как мужские, так и женские половые гормоны оказывают модулирующее влияние на функционирование центральной нервной системы. Так, вынужденная или естественная гипоэстрогения/гипоандрогения часто сопровождается комплексом патологических состояний, включая подавленное настроение, тревогу, плаксивость. В некоторых случаях развиваются депрессивные расстройства [1-8]. Однако, в большинстве случаев, научные исследования, направленные на изучение взаимовлияний нервной и гонадной систем, не учитывают индивидуальных особенностей индивида, обуславливающих разную 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.

Актуальность исследования механизмов возникновения психической или поведенческой де-

прессии связана с увеличивающимся количеством людей, страдающих депрессивными расстройствами [5, 9]. По мнению большинства авторов, ведущим нейрхимическим механизмом, приводящим к разворачиванию депрессивных расстройств, является дисбаланс нейромедиаторных систем (норадренергической, дофаминергической и серотонинергической) мозга [5, 6, 10]. К подобным эффектам может привести как длительно действующий стресс, так и действие фармакологических агентов, напрямую или опосредованно влияющих на активность указанных выше моноаминергических систем. Так, к активным агентам, оказывающим влияние на нейрхимический статус ЦНС, относят и половые гормоны. В последнее время в литературе появляется все больше работ, указывающих на взаимосвязь функциональной активности гонадной системы организма и его психоэмоционального статуса. Однако все результаты подобных исследований пока не учитывают индивидуальных особенностей организма с точки зрения его психоэмоционального статуса. В связи с этим, целью исследования является установление характера влияния дисбаланса гонадной системы самцов и самок белых крыс, вызванного фармако-

логическим путем, на временные характеристики поведения в условиях теста Порсолта с учетом индивидуально-типологических особенностей.

### **МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА**

Эксперимент выполнен на 80 половозрелых лабораторных крысах (40 самцов и 40 самок), содержащихся в стандартных условиях вивария.

Исходный уровень депрессивности лабораторных животных устанавливали с помощью методики «вынужденного плавания» (тест Порсолта) [9]. В условиях данного теста крысы проходили тестирование дважды: перед введением фармакологических агентов (для установления исходных временных характеристик поведения в данном тесте) и после введения блокаторов 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 неподвижности животных.

Процедура тестирования была следующая: 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 и в течение 3 мин (укороченная процедура) регистрировалось поведение животных. Поведенческими показателями служили: количество и время периодов полной неподвижности крыс (полное отсутствие плавательных движений при пассивном удержании животного на воде), пассивного (наличие легких гребковых движения задними конечностями) и активного плавания (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.

«Фармакологическую кастрацию» самцов проводили путем подкожных инъекций андрофарма (ОАО «Фармак», Украина) – блокатора андрогеновых рецепторов – в дозе 150 мг/кг в течение 14 дней [11]. «Фармакологическую кастрацию» самок проводили путем подкожных инъекций тамоксифена (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) – блокатора эстрогеновых рецепторов – в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней [10].

Для проведения эксперимента отбирали самок, находящихся в фазе диэструса, поскольку данная фаза отличается максимальной длительностью и стабильностью гормонального уровня. Стадию полового цикла у самок подопытных животных определяли с помощью исследования влагалищных мазков [12].

Первичные экспериментальные данные обрабатывались с помощью общепринятых методов математической статистики. Разделение исследуемых группы животных на подгруппы с различным уровнем депрессивности проводилось по сигмальному отклонению [13]. 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.

### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Результаты исходного тестирования показали, что доля крыс со средним уровнем депрессивности составляет у самцов 40% от исходной группы крыс, а у самок – 45%. Высокую депрессивность показала четверть протестированных животных и низкую – 35 и 30% особей из протестированных самцов и самок, соответственно. Профиль поведения животных в исходных (контрольных) условиях представлен в таблицах 1 и 2.

Как видно из представленных таблиц, практически все поведенческие показатели самцов и самок соответствующих подгрупп значительно не отличаются. Обращает на себя внимание тот факт, что по уровню эмоциональности, который оценивается по количеству фекальных болюсов, животные с исходно разными уровнями депрессивности не отличаются, однако, имеются половые особенности: у самцов в среднем проявления эмоциональности выше, чем у самок.

Кроме того, следует отметить, что доли каждого из видов плавательного поведения животных в тесте Порсолта (неподвижности, пассивного и активного плавания) практически совпадали у самцов и самок. Исключение составлял процент полной неподвижности в подгруппе с низким УД – у самок он оказался несколько выше (9.6%,  $p < 0.05$ ), чем соответствующие значения низкодепрессивных самцов (5.4%).

Анализ результатов избирательного блокирования рецепторов андрогенов у самцов и эстрогенов у самок показал, что данные виды воздействий

Таблица 1

Поведенческий профиль самцов (n=40) с разным уровнем депрессивности в тесте Порсолта (контроль), (M ± m)

| Поведенческие показатели                        | Уровень депрессивности    |                        |                          |
|---|---------------------------|------------------------|--------------------------|
|   | низкий (n=14)             | высокий (n=16)         | средний (n=10)           |
| Суммарное время иммобилизации, с                | 10.1±1.77 <sup>##</sup> • | 22.5±2.55              | 44.2±2.87 <sup>##</sup>  |
| 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 <sup>••</sup>  | 139.1±5.37             | 117.0±4.98 <sup>##</sup> |
| Количество периодов неподвижности               | 5.0±0.22 <sup>##••</sup>  | 7.4±0.46               | 11.4±1.05 <sup>##</sup>  |
| Количество периодов неподвижности по диапозонам | t<6                       | 5.0±0.22 <sup>••</sup> | 6.9±0.77                 |
|   | 6<t<18                    | 0.0±0.00 <sup>•</sup>  | 0.0±0.00                 |
|   | 18<t<36                   | 0.0±0.00               | 0.0±0.00                 |
|   | t>36                      | 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.

Таблица 2

Поведенческий профиль самок (n=40) с разным уровнем депрессивности в тесте Порсолта (контроль), (M ± m)

| Поведенческие показатели                        | Уровень депрессивности    |                       |                         |
|---|---------------------------|-----------------------|-------------------------|
|   | низкий (n=12)             | высокий (n=18)        | средний (n=10)          |
| Суммарное время иммобилизации, с                | 16.4±1.13 <sup>##••</sup> | 26.3±1.29             | 38.2±2.63 <sup>##</sup> |
| Суммарное время пассивного плавания, с          | 9.9±1.61 <sup>•</sup>     | 13.0±1.32             | 16.6±1.60               |
| Суммарное время активного плавания, с           | 152.4±5.30 <sup>•</sup>   | 140.8±1.73            | 125.2±3.37              |
| Количество периодов неподвижности               | 5.4±0.31 <sup>••</sup>    | 7.4±0.53              | 10.2±0.55               |
| Количество периодов неподвижности по диапозонам | t<6                       | 5.4±0.31 <sup>•</sup> | 6.4±0.41                |
|   | 6<t<18                    | 0.0±0.00 <sup>•</sup> | 1.0±0.33                |
|   | 18<t<36                   | 0.0±0.00              | 0.0±0.00                |
|   | t>36                      | 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.

оказали существенное влияние на показатели, характеризующие депрессивность лабораторных животных в тесте Порсолта. При чем, в большей степени эти изменения касались антиэстрогенных воздействий тамоксифеном.

Так, блокирование рецепторов эстрогенов привело к увеличению показателя депрессивности в подгруппах с исходно низким и средним УД на 227.4 (p<0.01) и 95.1% (p<0.01) соответственно (рис. 1, А). У самцов, напротив, блокирование рецепторов половых гормонов оказало антидепрессивный эффект (рис. 2, А), проявившийся в подгруппе крыс с исходно высоким УД: суммарное время неподвижности у самцов этой подгруппы сократилось на 24.9% (p<0.05).

Антидепрессивный эффект блокирования рецепторов андрогенов получил свое подтверждение и при рассмотрении влияния андрофарма на другие временные показатели поведения в тесте Порсолта (см.рис. 2, Б, В): у всех самцов не зависимо от исходного уровня депрессивности установлено сокращение общего времени пассивного плавания в среднем на 30-50% (p<0.05), у высокодепрессивных в контроле животных возросло

время активного плавания на 15.6 % (p<0.05).

У самок депрессогенный эффект антиэстрогенного воздействия проявился в увеличении пассивного плавания у низкодепрессивных крыс на 75.8% (p<0.01) и сокращении суммарного времени активного плавания в среднем на 20% у самок и исходно средним и низким УД (см.рис. 2, Б, В).

Обращает на себя внимание тот факт, что у самок всех исходных подгрупп количество периодов неподвижности значительно возросло относительно исходных значений. Степень увеличения абсолютных значений данного показателя коррелировала с уровнем депрессивности, показанным самками в контроле: у низкодепрессивных крыс частота замираний после блокирования рецепторов эстрогенов возросла в 2.3 раза (p<0.01), у средне- и высокодепрессивных – в 1.9 (p<0.01) и 1.3 (p<0.05) раза, соответственно (рис. 3, А). Подобный поведенческий ответ на введение тамоксифена самкам подтверждает депрессогенный эффект антиэстрогенного воздействия.

Андрофарм не оказал влияния на частоту актов неподвижности у самцов в тесте Порсолта (см.рис. 3, Б).

Относительно изменения количества замираний

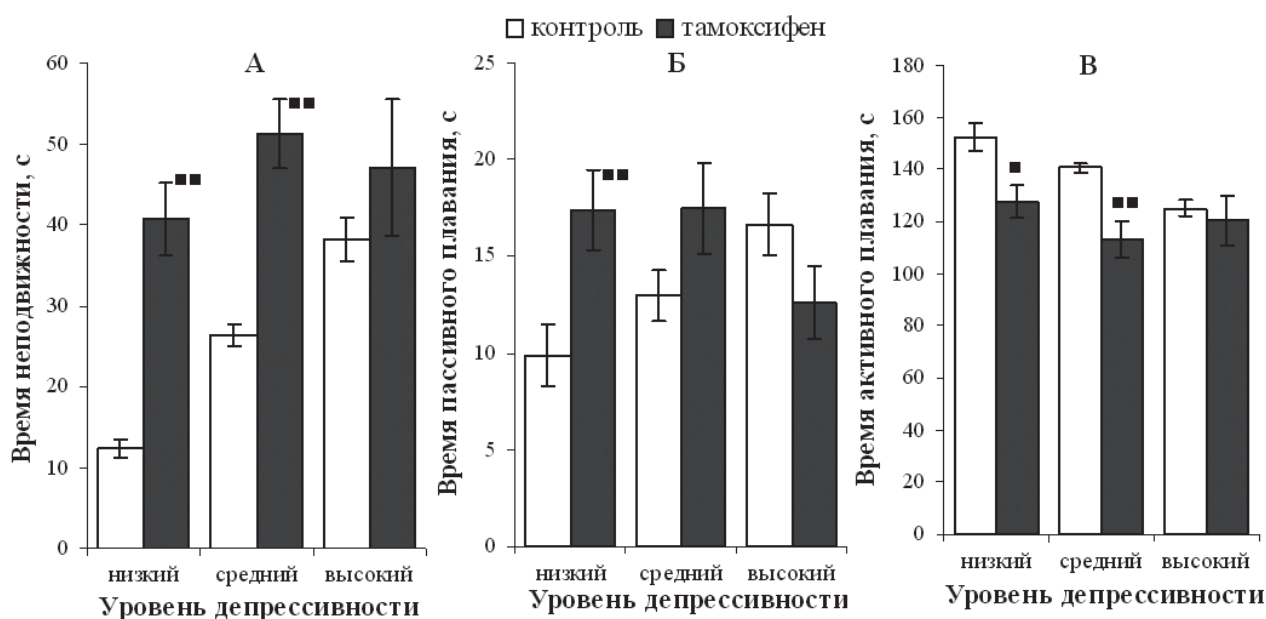


Рис. 1. Характер влияния блокатора рецепторов эстрогенов тамоксифена на временные характеристики поведения самок (n=40) в тесте Порсолта. Примечание: ■, ■■ – различия статистически значимы (p<0.05) и (p<0.01) соответственно при сравнении с показателями контроля.

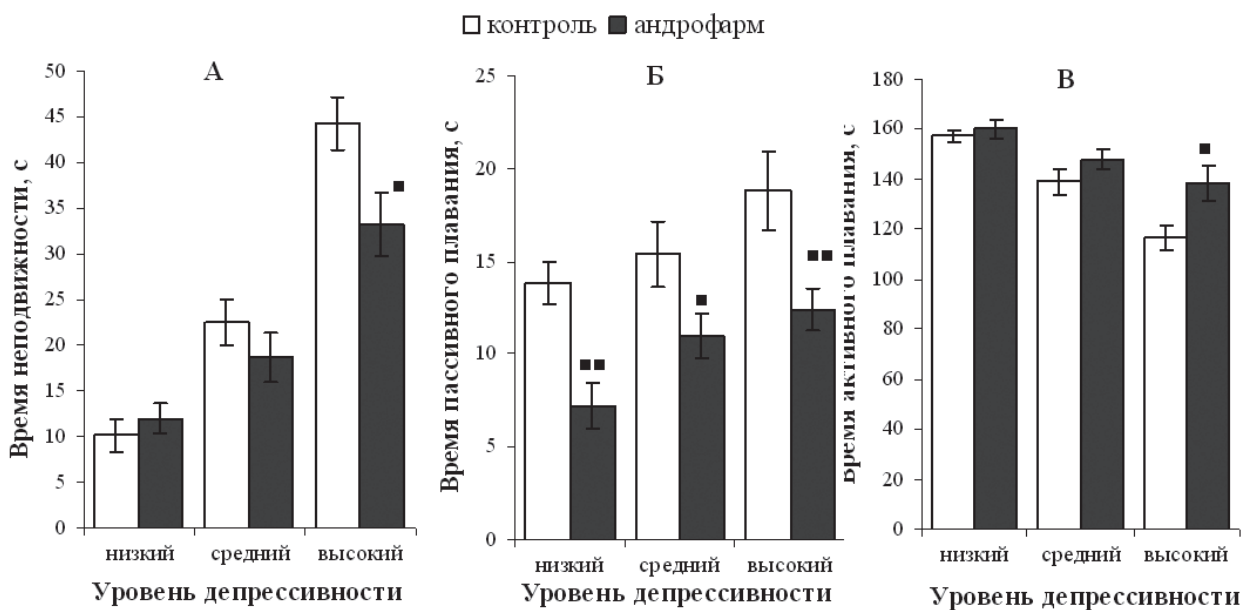


Рис. 2. Характер влияния блокатора рецепторов андрогенов андрофарма на временные характеристики поведения самцов (n=40) в тесте Порсолта.

Примечание: ■, ■■ – различия статистически значимы (p<0.05) и (p<0.01) соответственно при сравнении с показателями контроля.

по различным временным диапазонам установлено, что частота актов неподвижности как самцов, так и самок в диапазонах от 6 до 18, от 18 до 36 и длиннее 36 секунд не отличалась от данных контроля (см.табл. 1, 2). Изменения коснулись только частоты коротких замираний (длительностью до 6 секунд). Характер этих изменений совпал с тем, как менялась сум-

марная частота замираний у животных (см.рис.3).

По-видимому, подобные эффекты на показатель депрессивности связаны с контролирующим влиянием эстрогенов и андрогенов на серотонинергическую, адренергическую и дофаминергическую системы мозга. Ряд исследователей указывали, что гипоестрогения приводит к нарушению

психоэмоционального состояния, что имеет свои проявления в повышении частоты возникновения депрессивных расстройств [1, 3, 4, 7, 8, 10].

Относительно эффектов тамоксифена и андрофарма на эмоциональность лабораторных животных, отличающихся по исходному уровню депрессивности в тесте Порсолта, следует отметить тот факт, что у самок не выявлено достоверного влияния блокирования рецепторов эстрогенов на эмоциональность. Ранее, другие авторы указывали, что введение тамоксифена intactным самкам приводит к снижению эмоциональности у крыс независимо от естествен-

ного колебания уровня эстрогенов в крови [10].

У самцов же антиандрогенное воздействие привело к угнетению эмоциональности в подгруппах с исходно низким (в 1.4 раза,  $p < 0.05$ ) и высоким (в 2.5 раз,  $p < 0.01$ ) УД в контроле (рис. 4), что согласуется с данными ряда авторов, указывающих на аналогичные эффекты гонадэктомии [3, 8].

Таким образом, можно заключить, что депрессивный компонент психоэмоционального состояния самок оказался наиболее зависимым от уровня половых гормонов, нежели таковой у самцов, а эмоциональный компонент – более зависим от

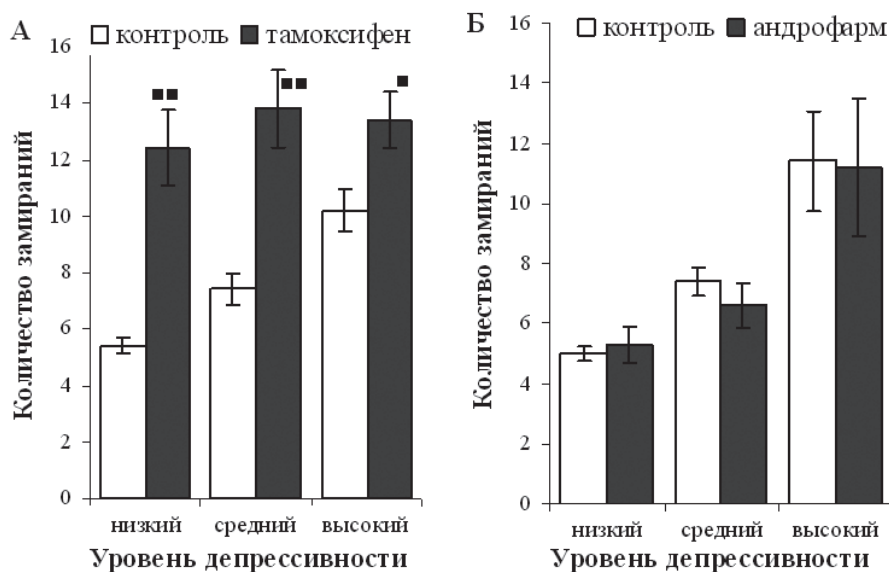


Рис. 3. Характер влияния тамоксифена (А) и андрофарма (Б) на общее количество замираний животных в тесте Порсолта. Примечание: ■, ■■ – различия статистически значимы ( $p < 0.05$ ) и ( $p < 0.01$ ) соответственно при сравнении с показателями контроля.

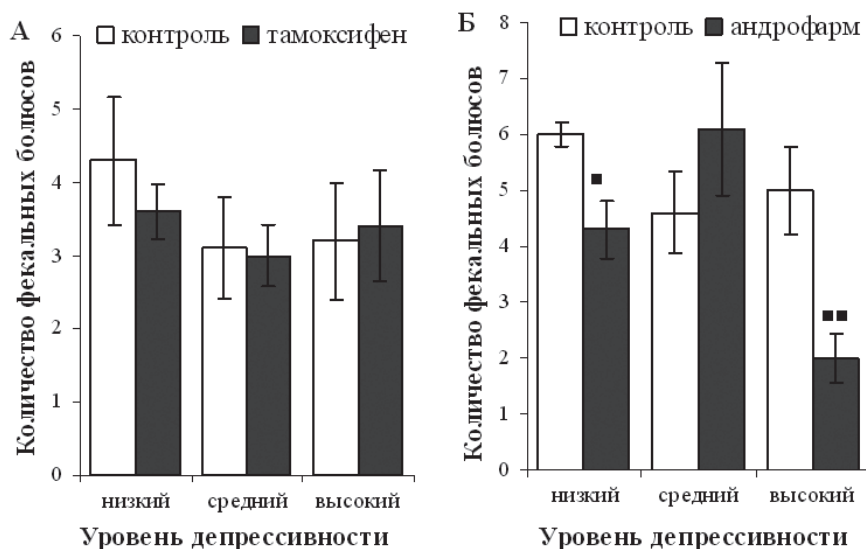


Рис. 4. Характер влияния тамоксифена (А) и андрофарма (Б) на эмоциональность животных в тесте Порсолта. Примечание: ■, ■■ – различия статистически значимы ( $p < 0.05$ ) и ( $p < 0.01$ ) соответственно при сравнении с показателями контроля.



уровня половых гормонов у самцов.

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.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследуемые животные при тестировании в контрольных условиях в условиях теста Порсолта разделены на подгруппы по уровню депрессивности. Количество особей со средним уровнем депрессивности среди самок и самцов максимально. 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, не зависит от депрессивности.

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

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабичев В.Н. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему / В.Н. Бабичев // Вестник Российской АМН. — 2005. — № 6. — С. 45-53.
2. Караева Е.Н. Новые аспекты действия эстрогенов / Е.Н. Караева // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — № 4. — С. 71-78.
3. Сапронов Н.С. Взаимодействие нервных

и гормональных факторов в реализации высших функций мозга / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова, О.О. Масалова // Медицинский академический журнал. — 2008. — Т. 8, № 1. — С. 12-21.

4. Сапронов Н.С. Половые гормоны и поведенческие реакции / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова, Н.П. Гончаров // Вестник Российской АМН. — 2001. — № 12. — С. 29-34.

5. Федотова Ю.О. Влияние 8-ОН-DPAT на депрессивное поведение и обмен моноаминов в гиппокампе овариоэктомированных крыс / Ю.О. Федотова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т.69, №1. — С. 12-17.

6. Казакова С.Б. Сравнительный анализ эффектов эстрогенов и тамоксифена на высшие функции мозга / С.Б. Казакова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2008. — Т.71, №9. — С. 49-53.

7. Федотова Ю.О. Сочетанное введение NAN-190 с низкой дозой тестостерона пропionato корректирует воспроизведение рефлекса пассивного избегания при дефиците андрогенов у крыс / Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т.76, №12. — С. 15-19.

8. Сапронов Н.С. Влияние пара-хлорфенилаланина на поведение гонадэктомированных крыс-самцов / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2001. — Т. 131, № 2. — С. 141-143.

9. Porsolt R. D. Animal models of depression. Utility for transgenic research / R.D. Porsolt // Rev. Neurosci. 2000. — №11. — P. 53-59.

10. Казакова С.Б. Влияние тамоксифена на тревожность у интактных и овариоэктомированных самок крыс / С.Б. Казакова, Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — № 5. — С. 28-34.

11. 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.

12. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии / Я.Д. Киршенблат — Москва: Высшая школа, 1969. — С. 55-57.

13. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вистар в водно-иммерсионной модели депрессии // В.Г. Шалапина [и др.] // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. — 2006. — Т. 56, №4. — С. 543-547.

Фролова Г. А.

*Донецкий Национальный Университет  
Фролова Г. А., доцент кафедры физиологии  
человека и животных  
Тел.: (062)302-09-94  
E-mail: gljukkk@ukr.net*

*Donetsk National University  
Frolova G. A., associate Professor in the  
Department of physiology of man and animals  
Ph.: (062)302-09-94  
E-mail: gljukkk@ukr.net*