

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

---

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского

Биология. Химия. Том 4 (70). 2018. № 4. С. 3–18.

**УДК 591.46:615.214.2:57.08**

## **ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ СУЛЬПИРИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ ГОНАДЭКТОМИРОВАННЫХ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС В БАТАРЕЕ ТЕСТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ АКТИВНОСТИ В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ**

*Богданова С. А., Фролова Г. А.*

*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, Украина*

*E-mail: gal\_alex\_frolova@mail.ru*

В экспериментах на самцах белых крыс исследовали влияние селективного блокатора пресинаптических дофаминовых рецепторов сульпирида на психоэмоциональное состояние самцов белых крыс с учетом индивидуально-типологических особенностей на фоне дисбаланса андрогенов. Установлено, что дисбаланс андрогенов, вызванный гонадэктомией, по-разному влияет на психоэмоциональные характеристики животных в зависимости от их исходного уровня активности. Так, гонадэктомия увеличивает проявления исследовательской и двигательной активности в 3,1 и 2,3 раза соответственно и не влияет на груминговую активность в открытом поле у исходно низкоактивных самцов белых крыс. Последующее введение сульпирида увеличивает частоту актов груминга не оказывая значимых влияний на поведенческую активность животных этой подгруппы. Гонадэктомия угнетает исследовательскую и двигательную активность у средне- (в 3,7 и 2,5 раза) и высокоактивных (в 5,1–5,4 раза) животных, а также груминговое поведение. Последующее блокирование ауторецепторов дофамина восстанавливает эти поведенческие показатели у самцов с исходно средним уровнем активности и в еще большей степени угнетает проявления исследовательской активности (в 4,5 раза) у высокоактивных крыс, не влияя на их двигательную и груминговую активность. Снижение уровня андрогенов после гонадэктомии оказывает анксиолитический эффект на низкоактивных самцов и не влияет по показателю тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте у остальных животных. Сульпирид восстанавливает исходный уровень тревожности низкоактивных крыс. В тесте Порсолта гонадэктомия приводит к разнонаправленным эффектам на уровень депрессивности: у низкоактивных животных чувствительность к дефициту андрогенов отсутствует, у среднеактивных депрессивность сокращается в 2,1 раза, а у высокоактивных – увеличивается в 2,2 раза. Последующее введение сульпирида не оказало влияния на низкоактивных самцов и восстановило исходные показатели депрессивности у остальных подгрупп крыс. Дисбаланс андрогенов угнетает в 1,4–2,1 раза эмоциональность у самцов белых крыс не зависимо от их исходного уровня активности. Блокирование ауторецепторов дофамина усиливает данный эффект у среднеактивных крыс и не влияет на животных с крайними уровнями активности.

**Ключевые слова:** депрессивность, тревожность, исследовательская активность, эмоциональность, гонадэктомия, сульпирид.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Интерес исследователей в области физиологии к изучению функционирования нейромедиаторных систем не угасает в течение последних 20–30 лет. Данный факт связан с тем, что в основе развития таких широко распространенных социально-значимых заболеваний, как депрессия, тревожные и аффективные расстройства, шизофрения, деменция Альцгеймеровского типа, болезнь Паркинсона [1–3] лежат дисфункции именно этих нейрохимических систем.

Одним из ключевых нейромедиаторов головного мозга является дофамин. Система нейронов, вырабатывающих этот моноамин в качестве медиатора, и их аксоны принимают участие в реализации многих физиологических механизмов в животном организме. Так, дофаминергическая система принимает участие в реализации процессов обучения, памяти, сна и бодрствования, болевого синдрома и тревожно-депрессивных состояний [4–7]. Вследствие чего, нарушение адекватного функционирования системы дофаминергической трансмиссии является патогенетической основой в развитии ряда нервно-психических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, шизофрения, депрессия [8–10].

Вместе с тем установлено, что на развитие тех же нервно-психических заболеваний оказывают влияние и половые гормоны (эстрогены и андрогены) [11–14]. Так, тесная связь между дофаминергической и гонадной системой проявляется в том, что при колебаниях концентрации тестостерона наиболее значимые изменения происходят именно в этой нейромедиаторной системе мозга.

В связи с этим представляет особый интерес уточнение механизмов взаимного влияния андрогенов и дофаминергической системы на психоэмоциональный статус животного организма [15–17], поскольку на сегодняшний день данный вопрос изучен в недостаточной степени. Достаточно остро стоит вопрос поиска тех звеньев дофаминергической трансмиссии, которые являются наиболее уязвимыми при дисфункции гонадной системы, а так же поиск адекватных и эффективных методов коррекции психоэмоциональных расстройств, развитие которых связано с нарушением функционирования как дофаминергической системы, так и гонадной.

Поскольку половые гормоны модулируют синтез, выброс и метаболизм нейроактивных медиаторов и рецепторов к ним, то поиск способов модуляции дофаминергической нейротрансмиссии занимает одно из главных мест в нейрофармакологии [18].

Исходя из этого, целью данного фрагмента исследования явилось изучение влияния селективного блокатора пресинаптических дофаминовых рецепторов сульпирида на психоэмоциональное состояние самцов белых крыс с учетом индивидуально-типологических особенностей на фоне дисбаланса андрогенов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Эксперимент выполнен на 40 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 160–190 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (световой режим 12/12, свободный доступ к еде и питью). Все исследования выполнялись в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по

экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [19]. Поведенческие исследования производились в первой половине дня. Для оценки показателей поведения, отражающих психоэмоциональное состояние животных, использовалась батарея стандартных поведенческих тестов.

Поведенческую активность лабораторных крыс оценивали в открытом поле (ОП) [20] по количеству пересеченных квадратов (двигательная активность) и по суммарному количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-«норки» (исследовательская активность) за 5 минут тестирования. Кроме того, фиксировалось груминговое поведение (количество актов груминга).

Открытое поле представляет собой открытый пластиковый ящик размером 60×60 см и высотой 40 см. Пол ОП приподнят над дном ящика на высоту 3 см и разделен тонкими белыми линиями на 9 равных квадратов (20×20 см), по периметру которых просверлены отверстия-«норки» диаметром 3 см. Животное в процессе тестирования опускалось в центр поля, после чего в течение 5 минут регистрировались описанные выше поведенческие реакции. После каждого животного камера протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

Тревожность подопытных животных определялась в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) [21] по суммарному времени пребывания крысы на открытом пространстве лабиринта (открытые рукава и центральная площадка) за 5 минут тестирования, частоте повторных выходов на него и частоте выглядываний из закрытых рукавов.

Депрессивность животных оценивали в тесте Порсолта [22] по суммарному времени неподвижности самцов и количеству периодов полной неподвижности в течение 6 минут тестирования. Об эмоциональности животных судили по количеству фекальных болюсов.

При тестировании крыс опускали в стеклянный цилиндр емкостью 20 литров и высотой 30 см, наполненный водой ( $t=27-28^{\circ}\text{C}$ ), и фиксировали описанные выше показатели поведения.

Приподнятый крестообразный лабиринт – приподнятая на опоре-ножке на 80 см над уровнем пола крестовина, имеющая два открытых, два закрытых рукава шириной 10 см и центральную площадку в месте пересечения рукавов (10×10 см). Лабиринт сконструирован из пластика, окрашенного в черный цвет. При тестировании крысы плавно опускались в центр лабиринта носом в открытый рукав, где визуально регистрировалось их поведение. После каждого животного установка протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

Для учета индивидуально-типологических отличий лабораторных животных разработаны методики поведенческого фенотипирования, которые основаны на комплексной оценке поведенческих характеристик животных, отражающих не только моторно-двигательные реакции животных, но и особенности эмоционально-психической сферы [23, 24]. Такой подход позволяет более точно исследовать индивидуальную чувствительность лабораторных животных к тем или иным воздействиям. Физиологическую основу индивидуально-типологических отличий в

психоэмоциональной сфере определяют, по мнению ряда авторов [23, 25, 26], отличия в биохимических процессах, протекающих в разных отделах мозга.

По результатам исходного (контрольного) тестирования в батарее тестов исходная группа крыс была разделена на три подгруппы в соответствии с проявленным уровнем поведенческой активности в открытом поле.

Дефицит андрогенов моделировали с помощью двусторонней гонадэктомии, проведенной под эфирным наркозом по методу Я. Д. Киршенблад [27]. После крысы проходили повторное тестирование в батарее описанных тестов.

После проведения тестирования гонадэктомированных животных в батарее тестов, с целью исследования влияния стимуляции дофаминергической передачи проводили фармакологическое блокирование пресинаптических рецепторов дофамина с помощью блокирования рецепторов обратного захвата дофамина сульпиридом. Сульпирид относится к антипсихотическим препаратам бензамидного ряда, которые обладают умеренной нейролептической активностью в сочетании со стимулирующим и тимоаналептическим действием (эффект от лечения, приводящий к улучшению настроения и активации психики).

Изменение дофаминергической трансмиссии проводили с помощью избирательного блокирования пресинаптических центральных D2/D3-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем головного мозга 14-х дневным внутрибрюшинным введением эглонила (сульпирида) в дозе 10 мг/кг [28]. По истечении 14 дней крыс тестировали повторно.

Исходную группу крыс разделяли на подгруппы согласно сигмального отклонения [25]. Обработка первичных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Поскольку нормальность распределения в тесте Колмогорова-Смирнова не подтвердилась, для работы были использованы непараметрические методы математической статистики (U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных). Принятый уровень значимости составлял 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Контрольное (исходное) тестирование позволило установить, что у самцов, отличающихся по уровню исследовательской активности, имеются отличия и по степени выраженности двигательной активности в открытом поле (таблица 1). Обращает на себя внимание тот факт, что средне- и высокоактивные самцы не отличаются по уровню депрессивности в тесте Порсолта, а среднеактивным животным свойственна минимальная тревожность в приподнятом крестообразном лабиринте. Вместе с тем, у низкоактивных крыс выявлен минимальный уровень груминговой активности в открытом поле и максимальная частота периодов замираний в тесте Порсолта. Различий в уровне эмоциональности у экспериментальных животных в зависимости от их исходного уровня поведенческой активности установлено не было.

По мнению исследователей [14, 25, 26, 29], причиной подобных различий внутри однородной группы животных, выращенных в одинаковых условиях и получавших одинаковую пищу, являются такие генетически обусловленные факторы, как наследственно обусловленное соотношение активности

**ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ СУЛЬПИРИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ ...**

нейромедиаторных систем мозга, что определяет психоэмоциональный профиль особей [30–32].

Установлено, что недостаток андрогенов и последующее введение блокаторов ауторецепторов дофамина оказали разнонаправленные эффекты на поведенческие показатели экспериментальных животных в батарее используемых тестов.

**Таблица 1**  
**Показатели поведения у животных в исходных условиях ( $\bar{X} \pm m$ )**

Поведенческие показатели	Уровни активности		
	низкий (n=16)	средний (n=14)	высокий (n=10)
Результаты тестирования в открытом поле			
Исследовательская активность	2,1±0,39 <sup>#</sup>	11,6±1,24	19,4±1,51 <sup>#*</sup>
Двигательная активность	3,6±0,86 <sup>#</sup>	19,1±1,77	24,2±1,54 <sup>#*</sup>
Количество актов груминга	0,0 <sup>#</sup>	1,7±0,36	1,2±0,20 <sup>*</sup>
Результаты тестирования в тесте Порсолта			
Время неподвижности, с	74,0±13,81 <sup>#</sup>	46,2±7,30	56,7±8,15
Время пассивного плавания, с	32,1±3,16 <sup>#</sup>	90,0±6,68	44,9±11,04 <sup>#</sup>
Время активного плавания, с	254,0±14,65	223,6±10,95	258,3±9,99 <sup>#</sup>
Общее количество периодов неподвижности	21,3±1,78 <sup>#</sup>	15,3±1,58	15,8±2,97 <sup>*</sup>
Количество фекальных болюсов	6,4±0,72	8,4±1,00	8,8±0,87
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте			
Открытые рукава, с	151,7±35,16 <sup>#</sup>	248,0±14,73	171,0±49,03 <sup>#</sup>
Количество выходов в открытое пространство	1,0±0,32 <sup>#</sup>	1,9±0,26	0,8±0,59 <sup>#</sup>

*Примечание:* # – различия статистически значимы в сравнении показателей условного контроля (средний тип выраженности показателей поведения) с группами высокого и низкого типа показателей поведения; \* – различия статистически значимы при сравнении показателей группы с крайними типами выраженности показателей поведения.

Так, у исходно низкоактивных самцов гонадэктомия привела к увеличению как исследовательской, так и двигательной активности в 3,1 ( $p < 0,05$ ) и 2,3 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно (рис. 1). Последующее введение сульпирида не оказала значимых влияний на численные значения данных показателей.

Крысы, показавшие в контрольном тестировании средний и высокий уровень поведенческой активности, выявили значительное угнетение исследовательской и двигательной активности на фоне дисбаланса андрогенов. Так, у среднеактивных

самцов количество пересеченных квадратов, характеризующее двигательную активность, сократилось в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), а частота поведенческих актов, характеризующих исследовательское поведение – в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ). Степень угнетения данных видов активности у высокоактивных самцов составила 5,1 раза ( $p < 0,05$ ) для двигательной активности и 5,4 раза ( $p < 0,05$ ) для исследовательской. Следует отметить тот факт, что у самцов этих подгрупп после гонадэктомии в большей степени сокращалось количество вертикальных стоек (5,3–8,3 раза,  $p < 0,05$ ), чем заглядываний в отверстия-«норки» (3,4–4,7 раза,  $p < 0,05$ ), что в конечном итоге и определило выраженный поведенческий дефицит у высокоактивных животных на фоне дисбаланса андрогенов, указывающий на развитие депрессивно-подобного состояния, развившегося на фоне гонадэктомии. Последующее введение сульпирида повысило исследовательскую и двигательную активность среднеактивных крыс в 2,7 ( $p < 0,05$ ) и 2,0 ( $p < 0,05$ ) раза, соответственно, восстановив ее до исходных значений, в то время как в подгруппе высокоактивных животных блокирование ауторецепторов дофамина привело к еще большему угнетению исследовательского поведения (в 4,5 раза,  $p < 0,05$ ) (см. рис. 1, А) и не повлияло на двигательное (см. рис. 1, Б).

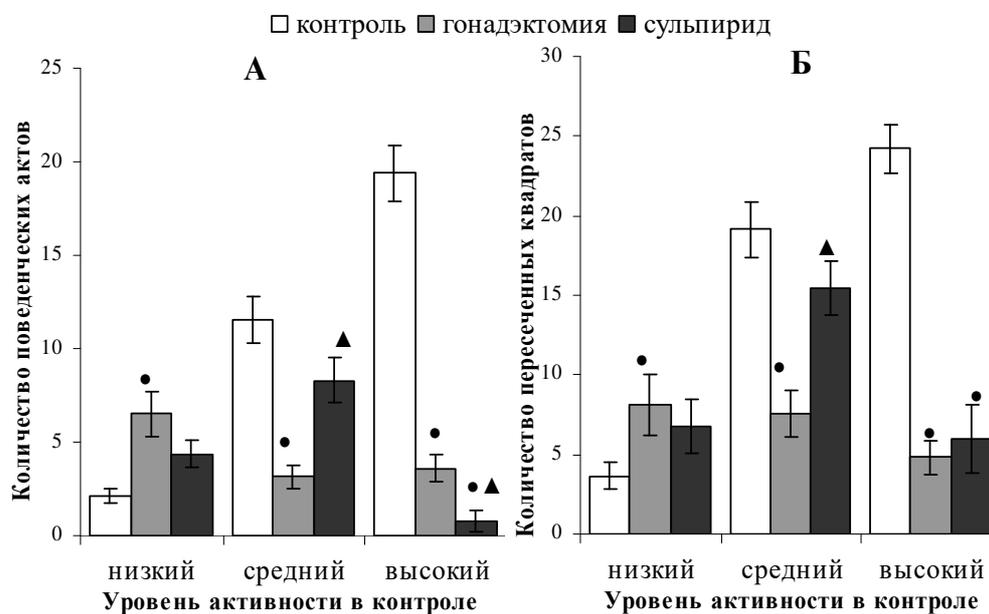


Рис. 1. Характер влияния дисбаланса андрогенов и последующего введения сульпирида самцам белых крыс на исследовательскую (А) и двигательную (Б) активность в открытом поле.

• – различия статистически значимы при сравнении показателей, полученных после гонадэктомии с исходными (контрольными), ▲ – различия статистически значимы при сравнении значений показателей, полученных после введения сульпирида с результатами гонадэктомии.

В литературе большинство авторов указывают на угнетение двигательной активности животных, связанное с дисбалансом андрогенов или же отсутствие достоверного влияния недостатка андрогенов на количество пересеченных квадратов в открытом поле [33–35]. В наших исследованиях двигательная активность сокращалась у средне- и высокоактивных самцов, в то время как у низкоактивных гонадэктомированных животных, напротив, возрастала.

Относительно эффектов дисбаланса андрогенов на проявления исследовательской активности мнения исследователей расходятся. Так, ряд авторов указывает на стимуляцию исследовательской активности самцов белых крыс после гонадэктомии [33, 35], что хорошо согласуется с полученными нами результатами у низкоактивных крыс; результаты других исследователей указывают на противоположные явления [34], нашедшие подтверждения у средне- и высокоактивных самцов белых крыс.

Относительно изменений грумингового поведения, вызванных гонадэктомией, следует отметить его полное угнетение ( $p < 0,05$ ) после моделирования дефицита андрогенов у животных. Данный факт, по мнению Сашкова В. А [33], связан с изменением содержания нейроактивных стероидов в мозге и, как следствие, изменением их модулирующих эффектов на нейромедиаторные системы. Стимуляция дофаминергической системы сульпиридом привела к появлению ( $p < 0,05$ ) груминга у низко- и среднеактивных самцов и не повлияла на его угнетение после гонадэктомии у высокоактивных крыс.

В тесте Порсолта установлено, что показатель депрессивности (суммарное время неподвижности) у низкоактивных самцов не изменился ни после гонадэктомии, ни после введения сульпирида (рис. 2, А). Вместе с тем, у самцов данной подгруппы выявлено увеличение общего времени пассивного плавания в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и сокращение активного в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) на фоне дисбаланса андрогенов. Последующее введение блокатора ауторецепторов дофамина углубило данные тенденции (см. рис. 2, Б, В). У средне- и высокоактивных животных эффекты гонадэктомии в тесте Порсолта оказались разнонаправленными. Так, у самцов, показавших в открытом поле средний уровень активности, выявлено сокращение депрессивности в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) за счет увеличения суммарного времени активного плавания в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) и сокращения пассивного (однако некоторое уменьшение данного показателя достоверным не оказалось) в тесте Порсолта. Депрессивно-подобное состояние высокоактивных самцов, развившееся на фоне дисбаланса андрогенов, установленное в открытом поле (см. рис. 1), нашло свое подтверждение в условиях вынужденного плавания: общее время неподвижности у этих животных возросло в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а время активного плавания сократилось в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Введение животным сульпирида привело к ряду следующих изменений поведения крыс, отличающихся по уровню поведенческой активности, в тесте Порсолта. Так, блокирование пресинаптических рецепторов дофамина сульпиридом привело к восстановлению исходного уровня депрессивности среднеактивных самцов, на что указывает увеличение в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) суммарного времени неподвижности у них (см. рис. 2, А) и сокращение времени

активного плавания в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 2, В). У высокоактивных в контроле самцов установлен антидепрессивный эффект сульпирида, проявляющийся в сокращении времени неподвижности животных данной подгруппы в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), что позволило достичь исходных значений. Данный эффект оказался возможным за счет увеличения времени пассивного плавания высокоактивными самцами в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ).

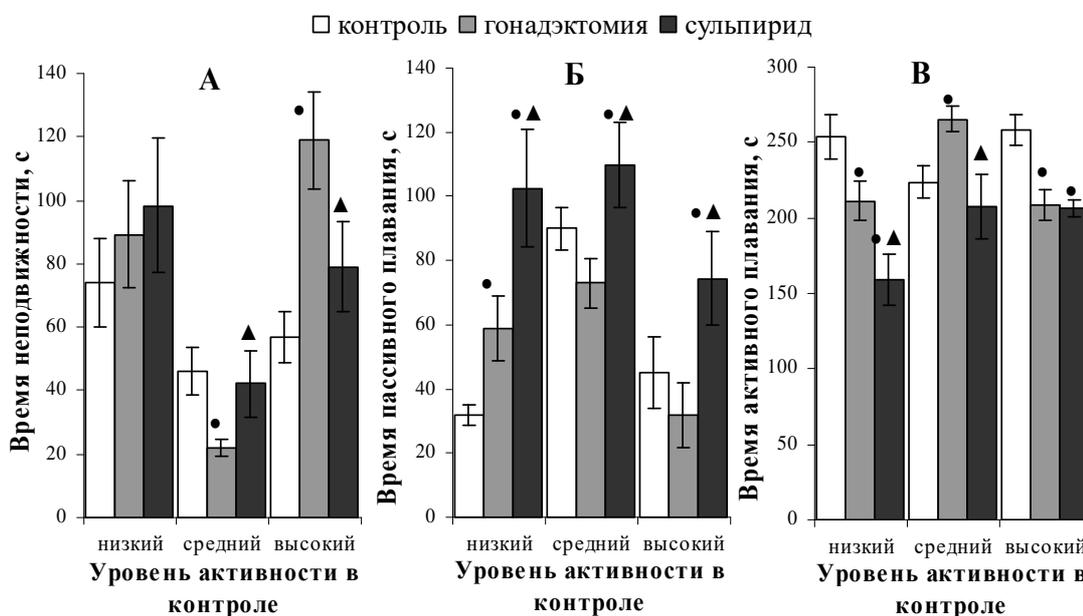


Рис. 2. Характер влияния дисбаланса андрогенов и последующего введения сульпирида самцам белых крыс на суммарное время неподвижности (А), пассивного (Б) и активного (В) плавания в тесте Порсолта.

● – различия статистически значимы при сравнении показателей, полученных после гонадэктомии с исходными (контрольными), ▲ – различия статистически значимы при сравнении значений показателей, полученных после введения сульпирида с результатами гонадэктомии.

Частота периодов замираний у экспериментальных животных менялась незначительно: гонадэктомия привела к сокращению количества периодов неподвижности у низко- и среднеактивных самцов в 1,4–1,5 раза ( $p < 0,05$ ), последующее введение сульпирида животным значимо на данном показателе не отразилось.

Касательно изменения эмоциональности, устанавливаемой по количеству фекальных болюсов, при дисбалансе андрогенов и последующем введении сульпирида, выявлено, что реакция экспериментальных животных на данные воздействия не зависела от исходного уровня активности крыс (рис. 3, А): гонадэктомия привела к угнетению эмоциональности в 1,4–2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а сульпирид либо не повлиял на данный эффект недостатка мужских половых

гормонов, либо усилил его (у среднеактивных самцов количество фекальных болюсов продолжило сокращаться после инъекций сульпирида в 1,8 раза ( $p < 0,05$ )).

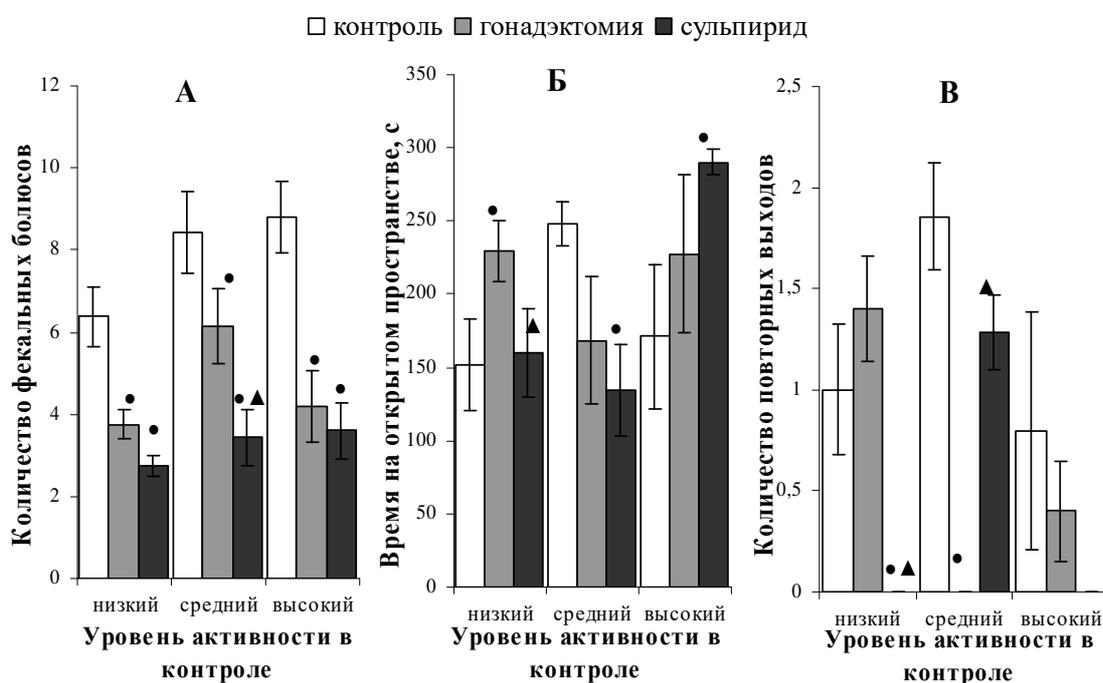


Рис. 3. Характер влияния дисбаланса андрогенов и последующего введения сульпирида самцам белых крыс на эмоциональность (А) в тесте Порсолта, время пребывания на открытом пространстве (Б) и частоте выходов на него (В) в приподнятом крестообразном лабиринте.

● – различия статистически значимы при сравнении показателей, полученных после гонадэктомии с исходными (контрольными), ▲ – различия статистически значимы при сравнении значений показателей, полученных после введения сульпирида с результатами гонадэктомии.

На тревожное поведение самцов, отличающихся по уровню поведенческой активности, дисбаланс андрогенов и сульпирид повлияли мало. Чувствительность к снижению андрогенов проявили низкоактивные самцы, уровень тревожности которых после гонадэктомии сократился в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), на что указывает соответствующее увеличение времени пребывания на открытом пространстве лабиринта самцов этой подгруппы (см.рис. 3, Б). В данной части полученные результаты согласуются с литературными данными [33, 36]. Обусловлен анксиолитический эффект гонадэктомии, по мнению исследователей, средством тестостерона к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам [36] и взаимным влиянием гонадной и ГАМК-ергической систем.

Как видно из рисунка, блокирование ауторецепторов дофамина восстановило

исходный уровень тревожности у низкоактивных самцов. На крыс других подгрупп активности гонадэктомия влияния не оказала, а последующее введение сульпирида привело к тому, что у среднеактивных крыс тревожность возросла относительно исходных ее значений, а у высокоактивных – сократилась относительно значений контрольного тестирования. При этом частота повторных выходов на открытое пространство после гонадэктомии изменилась только в подгруппе со средним уровнем активности – крысы перестали совершать повторные выходы. Сульпирид восстановил значения данного показателя до исходного уровня в этой подгруппе, в то время как у низкоактивных самцов полностью угнетал их (см. рис. 3, В).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что пониженный уровень стероидных гормонов служит причиной нарушения функций регуляторных систем, что влечет изменения не только в вегетативных, но и в психоэмоциональных функциях [37–39]. Очевидно, что после гонадэктомии содержание тестостерона снижается не только в плазме крови, но и в гипоталамусе, миндалине и поясной извилине. При этом, как указывает Сашков В. А. [33], уровень данного стероида повышается в гиппокампе, что свидетельствует о способности к его синтезу данной областью головного мозга, что, возможно, частично компенсирует потребности нейрональных структур. Вместе с тем, нарушения высших психических функций мозга, связанных с недостатком половых гормонов после гонадэктомии, может быть обусловлено и рядом морфологических перестроек. Так, в литературе имеются данные касательно увеличения плотности нейронов и глиоцитов в коре мозга на фоне дисбаланса андрогенов [40].

Очевидно, что в ряде случаев, стимуляция дофаминергической системы с помощью блокирования ауторецепторов дофамина сульпиридом привела к компенсации некоторых поведенческих нарушений у гонадэктомированных животных. При этом подобный эффект находился в некоторой зависимости от индивидуально-типологических особенностей лабораторных животных. Среди причин положительного влияния сульпирида на психоэмоциональный статус самцов с дисбалансом андрогенов следует выделить следующие. Прежде всего, это участие тестостерона в биосинтезе дофамина, его хранении, высвобождении и обратном захвате. Как известно, гонадэктомия приводит к сокращению плотности рецепторов к дофамину [34, 41], что нарушает функционирование дофаминергического синапса, а блокирование пресинаптических рецепторов способствует увеличению количества медиатора в синаптической щели.

Таким образом, полученные данные дополняют имеющиеся в литературе сведения относительно участия гонадной системы в формировании психоэмоционального состояния животного организма с учетом его индивидуальных особенностей и возможности коррекции поведенческих нарушений, вызванных дисбалансом андрогенов, с помощью блокатора ауторецепторов дофамина.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Дисбаланс андрогенов, вызванный гонадэктомией, увеличивает проявления исследовательской и двигательной активности в 3,1 и 2,3 раза соответственно и

не влияет на груминговую активность в открытом поле у исходно низкоактивных самцов белых крыс. Последующее введение сульпирида увеличивает частоту актов груминга, не оказывая значимых влияний на поведенческую активность животных этой подгруппы.

2. Гонадэктомия угнетает исследовательскую и двигательную активность у средне- (в 3,7 и 2,5 раза) и высокоактивных (в 5,1–5,4 раза) животных, а также груминговое поведение. Последующее блокирование ауторецепторов дофамина восстанавливает эти поведенческие показатели у самцов с исходно средним уровнем активности и в еще большей степени угнетает проявления исследовательской активности (в 4,5 раза) у высокоактивных крыс, не влияя на их двигательную и груминговую активность.
3. Снижение уровня андрогенов после гонадэктомии оказывает анксиолитический эффект на низкоактивных самцов и не влияет по показателю тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте у остальных животных. Сульпирид восстанавливает исходный уровень тревожности низкоактивных крыс.
4. В тесте Порсолта гонадэктомия приводит к разнонаправленным эффектам на уровень депрессивности: у низкоактивных животных чувствительность к дефициту андрогенов отсутствует, у среднеактивных депрессивность сокращается в 2,1 раза, а у высокоактивных – увеличивается в 2,2 раза. Последующее введение сульпирида не оказало влияния на низкоактивных самцов и восстановило исходные показатели депрессивности у остальных подгрупп крыс.
5. Дисбаланс андрогенов угнетает в 1,4–2,1 раза эмоциональность у самцов белых крыс не зависимо от их исходного уровня активности. Блокирование ауторецепторов дофамина усиливает данный эффект у среднеактивных крыс и не влияет на животных с крайними уровнями активности.

#### **Список литературы**

1. Abeliovich A. Midbrain dopamine neuron differentiation: factors and fates / A. Abeliovich, R. Hammond // *Developmental Biology*. – 2007. – V. 304. – P. 447–454.
2. Ben-Jonathan N. Dopamine as prolactin (PRL) inhibitor / N. Ben-Jonathan, R. Hnasko // *Endocrine Reviews*. – 2001. – V. 22, № 6. – P. 724–763.
3. Guillin O. Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia / O. Guillin, M. Laruelle // *Cell. Sci. Rev.* – 2005. – V. 2. – P. 72–78.
4. Beninger R. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. / R. Beninger, R. Miller. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1998. – V. 22, № 2. – P. 335–345.
5. Kimberg D. Y. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide / D. Y. Kimberg, M. D'Esposito // *Neuropsychol.* – 2003. – V. 41. – P. 1020–1027.
6. Previc F. H. Dopamine and the Origins of Human Intelligence / F. H. Previc // *Brain Cogni.* – 1999. – V. 41(3). – P. 299–350.
7. Силькис И. Г. Взаимовлияние серотонина и дофамина на функционирование дорзального стриатума и двигательную активность (гипотетический механизм) / И. Г. Силькис // *Нейрохимия*. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 185–199.
8. Chen N. Structure and function of dopamine transporter / N. Chen, M. E. Reith // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – V. 405. – P. 329–339.
9. Miller G. Dopamine transporters and neuronal injury / G. Miller, R. Gainetdinov, A. Levey // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1999. – V. 20. – P. 424–429.

10. Николишин А. Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности / А. Е. Николишин, А. Г. Гофман, А. О. Кибитов // Наркология. – 2016. – №8. – С. 80–87.
11. Федотова Ю. О. Вовлечение D2-подтипа дофаминовых рецепторов в тревожное поведение овариоэктомированных крыс / Ю. О. Федотова // Пат. Физиол. Эксперимент. Терап. – 2008. – № 3. – С. 10–13.
12. Федотова Ю. О. Эффекты эстрогенов в центральной нервной системе / Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Усп. Физиол. Наук. – 2007. – Т. 38. – С. 46–62.
13. McEwen B. S. Estrogen actions throughout the brain / B. S. McEwen // Rec. Progress Horm. Res. – 2002. – V. 57. – P. 357–384.
14. McEwen B. S. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms / B. S. McEwen // J. Appl. Physiol. – 2001. V. 91. – P. 2785–2801.
15. Раевский К. С. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция / К. С. Раевский, Т. Д. Сотникова, Р. Р. Гайнетдинов // Успехи физиол. наук. – 1996. – № 4. – С. 3–30.
16. Раевский К. С. Дофаминовые рецепторы мозга: структура, функциональная роль, модуляция психотропными веществами / К. С. Раевский // Вопросы мед. Химии. – 1997. – Т. 43, Вып. 6. – С. 553–565.
17. Федотова Ю. О. Ефекти стимуляції та блокади дофамінових рецепторів на емоційні форми поведінки самиць щурів / Ю. О. Федотова, Г. О. Фролова // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, №6. – С. 41–45.
18. Белова Е. И. Основы нейрофармакологии: Учеб. пособие для студентов вузов / Е. И. Белова. – М.: Аспект Пресс, 2010. – 176 с.
19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – Москва: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.
20. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – Москва: Высшая школа, 1991. – 399 с.
21. Kudryavtseva N. Social defeats, depression and anxiety / N. Kudryavtseva // Behavioural Pharmacology. – 1995. – V.6 (1). – P. 59.
22. Porsolt R. D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet // Eur. J. Pharmacol. – 1978. – V. 47. – P. 379–391.
23. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13 (3). – С. 529–542.
24. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities / A. V. Sergutina // Neurochemical Journal. – 2010. – V.4 (1). – P. 25–29.
25. Шаляпина В. Г. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вistar в водно-иммерсионной модели депрессии / В. Г. Шаляпина, Е. А. Вершинина, В. В. Ракицкая // Журнал ВНД им. И. П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 543–547.
26. Сапронов Н. С. Влияние L-триптофана на условный рефлекс активного избегания у крыс-самцов с повышенным уровнем тестостерона. / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 7. – С. 67–69.
27. Киршенблат Я. Д. Общая эндокринология: уч. пособие для студентов университетов / Я. Д. Киршенблат. – М.: Высш. школа, 1965. – 316 с.
28. Фролова Г. А. Поведенческие эффекты блокирования D2/D3-рецепторов дофамина у алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем поведенческой активности / Г. А. Фролова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 75–84.
29. 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 // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 1. – С. 51–57.
30. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.

31. Анохина И. П. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И. П. Анохина, А. Г. Веретинская, Г. Н. Васильева // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, №6. – С. 74–81.
32. Доведова Е. Л. Особенности метаболизма нейромедиаторов в корково-подкорковых структурах мозга крыс, различающихся по поведенческим характеристикам / Е. Л. Доведова, М. Ю. Монакова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 9. – С. 289–291.
33. Сашков В. А. Взаимосвязь уровня нейроактивных стероидов в мозге, поведения и тревожности у самцов крыс с разным гормональным статусом / В. А. Сашков // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, №2. – С. 117–126.
34. Федотова Ю. О. Влияние агониста и антагониста D2-типа дофаминовых рецепторов на обучение при разном уровне андрогенов у крыс / Ю. О. Федотова // Журнал «Орбиталь». – 2017. – №14. – С. 38–48.
35. 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.
36. Амикшеева А. В. Тестостерон и поведение: участие гормона в психотропных эффектах баклофена / А. В. Амикшеева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, №2. – С. 222–226.
37. De Kloet E. K. Hormones, Brain and Stress / E. K. De Kloet // Endocrine Regulations. – 2003. – Vol. 37. – P. 51.
38. Стеняева Н. Н. Половые стероиды и функции головного мозга / Н. Н. Стеняева, Д. Ф. Хритинин, В. Ю. Григорьев, А. А. Куземин // Гинекология. – 2017. – №2. – С. 9–14.
39. McHenry J. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone / J. McHenry, N. Carrier, E. Hull, M. Kabbaj // Front. Neuroendocrinol. – 2014 – Vol. 35 – P. 42–57.
40. Рыжавский Б. Я. Влияние гонадэктомии половозрелых крыс на численную плотность глиоцитов и нейронов в неокортексе и гиппокампе / Б. Я. Рыжавский, О. В. Демидова, Е. В. Васильева, И. Р. Еременко, Т. В. Соколова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №4. – С. 64–67.
41. Beaulieu J. M. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors / J. M. Beaulieu, R. R. Gainetdinov // Pharmacol. Rev. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 182–217.

**EFFECTS OF SULPIRIDE ON THE INDIVIDUAL DIFFERENCES IN BEHAVIORAL RESPONSES OF GONADEKTOMIZED MALE RATS IN A BEHAVIORAL TEST BATTERY DEPENDING ON BASELINE OF THEIR ACTIVITY IN THE OPEN FIELD**

*Bogdanova S. A., Frolova G. A.*

*Donetsk national university, Donetsk, Ukraine  
E-mail: gal\_alex\_frolova@mail.ru*

Research objective consisted in the studying of influence of the Sulpiride as selection blocker of presynaptic dopamine receptors on a psychoemotional condition of males of white rats taking into account individual and typological features against the background of an imbalance of androgens.

**Method.** The experiment is executed on two groups of sexually mature rats-males (160–190 g).

Locomotor and exploratory activity, grooming behavior of animals was assessed using open field within 5 minutes. The level of depressiveness of animals was determined using the standard Porsolt test counting the number and total duration of periods of

immobilization of the animal. The number of fecal boluses was tried about emotional animals. The anxiety level of rats was determined in the elevated plus-maze by the total time of stay of the animal in the open space of the maze for 5 minutes of testing and the frequency of repeated outputs on it.

After the initial (control) test battery in the above test animals were divided into three subgroups according to the severity of exploratory activity in the open field. Imbalance of androgens was modelled by means of a bilateral gonadectomy. 14 days later animals passed repeated test in the battery of tests for clarification of nature of influence of an imbalance of androgens on their behavior. After that rat received Sulpiride (10 mg/kg) injections within 14 days. After which the animals were again tested.

**Results.** It has been discovered that androgen imbalance caused by gonadectomy affects differently animals' psychoemotional characteristics depending on baseline of their activity. Thus, gonadectomy increases the manifestations of research and motor activity by 3.1 and 2.3 times respectively and does not affect the grooming activity of the initially low-active male white rats in the open field. Subsequent administration of sulpiride increases the frequency of grooming acts without significant influence on animals' behavioral activity in this subgroup. Gonadectomy depresses research and motor activity of medium-active animals (3.7 and 2.5 times) and high-active animals (5.1–5.4 times), as well as grooming behavior. Subsequent blocking of dopamine autoreceptors restores these behavioral parameters of the initially medium-active males and inhibits to a greater extent the manifestations of research activity of high-active rats (4.5 times) without affecting their motor and grooming activity. Retrogression of androgens due to gonadectomy has anxiolytic effect on low-active males and does not influence on anxiety indicators of other animals in elevated plus maze.

Sulpiride restores the initial anxiety indicator of low-active rats. In the Porsolt test, gonadectomy leads to multidirectional effects on the level of depression: low-active animals do not have sensitivity to androgen deficiency, depression of medium-active animals decreases by 2.1 times, and depression of high-active animals increases by 2.2 times. Subsequent administration of Sulpiride has not affected low-active males and has restored the initial depression parameters of other rats' subgroups. Androgen imbalance inhibits emotionality of male white rats by 1.4–2.1 times regardless of their initial level of activity. Blocking of dopamine autoreceptors increases this effect on medium-active rats and does not affect animals with extreme levels of activity.

**Conclusion.** Androgen imbalance causes psychoemotional disorders which are corrected by blocking of autoreceptors of dopamine, depending on individual characteristic of an animal organism.

**Keywords:** depressive, anxiety, exploratory activity, emotionality, emotional, gonadectomized, Sulpiride.

#### References

1. Abeliovich A., Hammond R. Midbrain dopamine neuron differentiation: factors and fates, *Developmental Biology*, **304**, 477 (2007).
2. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as prolactin (PRL) inhibitor, *Endocrine Reviews*, **22** (6), 724 (2001).

3. Guillin O., Laruelle M. Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia, *Cell. Sci. Rev.*, **2**, 72 (2005).
4. Beninger R., Miller R. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **22** (2), 335 (1998).
5. Kimberg D. Y., D'Esposito M. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide, *Neuropsychology*, **41**, 1020 (2003).
6. Previc F. H. Dopamine and the Origins of Human Intelligence, *Brain Cogni.*, **41** (3), 299 (1999).
7. Silkis I. G. Mutual Influence of Serotonin and Dopamine on the Functioning of the Dorsal Striatum and Motor Activity (Hypothetical Mechanism), *Neurochemical Journal*, **31** (3), 185 (2014) (In Russian).
8. Chen N., Reith M. E. Structure and function of dopamine transporter, *Eur. J. Pharmacol.*, **405**, 329 (2000).
9. Miller G., Gainetdinov R., Levey A. Dopamine transporters and neuronal injury, *Trends Pharmacol. Sci.*, **20**, 424 (1999).
10. Nikolishin A. E., Gofman A. G., Kibitov A. Yu. Alcohol dependence and depression: dopamine neuromediation as the clue to the study of comorbidity, *Narkology*, **15** (8), 80 (2016) (In Russian)
11. Fedotova Yu. O. D2-subtype dopaminergic receptors is involved in anxiety behavior in ovariectomized rats, *Pathological physiology and experimental therapy*, **3**, 10 (2008) (In Russian)
12. Fedotova Yu. O., Saponov N. S. Effects of Estrogen in the CNS, *Advances of physiological sciences*, **38**, 46 (2007) (In Russian)
13. McEwen B. S. Estrogen actions throughout the brain, *Rec. Progress Horm. Res.*, **57**, 357 (2002).
14. McEwen B. S. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms, *J. Appl. Physiol.*, **91**, 2785 (2001).
15. Raevsky K. S., Sotnikova T. D., Gainetdinov R. R. Dopaminergic brain systems: receptor heterogeneity, functional role, pharmacological regulation, *Advances of physiological sciences*, **4**, 3 (1996) (In Russian)
16. Raevsky K. S. Dopamine receptors of a brain: structure, the functional role, modulation by psychotropic substances, *Questions of medical chemistry*. **43** (6), 553 (1997) (In Russian)
17. Fedotova Yu. O., Frolova G. A. Effects of stimulation and blocking of dopamine receptors on emotional behaviors in female rats, *Physiological Journal*, **60** (6), 41 (2014) (In Ukrainian)
18. Belova E. I. Osnovi neurofarmakologii (Fundamental of neuropharmacology), 176 p. (Moscow: Aspect Press, 2010) (In Russian)
19. Mironova A. N., Bunatyan N. D. (reds.), Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (Guide to carrying out preclinical trials of medicines), 944 p. (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K», 2012). (In Russian).
20. Buresh Ja., Bureshova O., Huston D. P. Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija (Techniques and the basic experiments for the study of a brain and behavior), 399p. (Moscow: Higher School, 1991). (In Russian)
21. Kudryavtseva N. Social defeats, depression and anxiety, *Behavioural Pharmacology*, **6** (1), 59 (1995).
22. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379 (1978).
23. Amikishieva A. V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment, *Proceedings VOGiS*, **13** (3), 259 (2009). (In Russian)
24. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities, *Neurochemical Journal*, **4** (1), 25 (2010). (In Russian)
25. Shalyapina V. G., Vershinina E. A., Rakitskaya V. V., Rizhova L. Yu. Alteration of Active and Passive Wistar Rats Adaptive Behavior in Water-Immersion Model of Depression, *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, **36** (4), 543 (2006). (In Russian)
26. Saponov N. S., Fedotova Yu. O. Effect of L-tryptophan on active avoidance response in male rats with increased testosterone level, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **129** (7), 67 (2000). (In Russian)
27. Kirshenblath Ya. D. Obshaya endocrinologiya (Common endocrinology). 316 p. (Moscow: Higher School, 1965) (In Russian)
28. Frolova G. A. Behavioural effects of blocking D2/D3-receptors of dopamine with alcoholized males of white rats at different levels of behavioural activity, *Crimean Journal of the experimental and clinical medicine*, **7** (4), 75 (2017) (In Russian)

29. Sudakov K. V., Kotov A. V., Pertcov S. S. Experimental approaches to personalized medicine: the dependence of the effects of pharmacological exposure to the nature of animal behavior. *Journal of Ural Medical Academic Science*, **1**, 51 (2004). (In Russian)
30. Ismailova H. Yu., Agaev T. M., Semenova T. P. Individual'nye osobennosti povedeniya (monoaminergicheskie mehanizmy) (Specific features of behavior (monoaminergic mechanisms)), 228 p. (Baky: Nyrlan, 2007). (In Russian)
31. Anohina I. P., Veretinskaya A. G., Vasilieva G. N. About unity of biological mechanisms of individual predisposition to abuse of various psychoactive substances, *Human physiology*, **26** (6), 74 (2000) (In Russian)
32. Dovedova E. L., Monakov M. Yu. Metabolism of neurotransmitters in cortical and subcortical brain structures in rats with different behavioral characteristics, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **130** (3), 861 (2000) (In Russian)
33. Sashkov V. F. Interrelation of level of the neurofissile steroids in a brain, behavior and uneasiness at males of rats with the different hormonal status, *Neurochemical Journal*, **26** (2), 117 (2009) (In Russian)
34. Fedotova Yu. O. Influence of agonist and antagonist for d2-type dopaminergic receptors on avoidance performance in rats with different androgens levels, *Orbital*, **14**, 38 (2017) (In Russian)
35. Sapronov N. S., Fedotova Yu. O. Influence of para-chlorophenylalanine on behavior of gonadectomized rats males, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **131** (2), 141 (2001). (In Russian)
36. Amiksheeva A. V. Testosterone and behavior: participation of hormone in psychotropic effects of Baclofenum, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **143** (2), 222 (2007). (In Russian)
37. De Kloet E. K. Hormones, Brain and Stress, *Endocrine Regulations*, **37**, 51 (2003).
38. Stenyaeva N. N., Chritinin D. F., Grigoriev V. Yu., Kusemin A. A. Sexual steroids and functions of the brain, *Gynecology*, **2**, 9 (2017) (In Russian)
39. McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone, *Front. Neuroendocrinol.*, **35**, 42 (2014).
40. Ryzhavskii B. Ya., Demidova O. V., Vasileva E. V., Yeremenko I. R., Sokolova T. V. The effect of gonadoectomy in mature rats on quantitative density of glyocytes and neurons in neocortex and hippocampus, *Far East medical magazine*, **4**, 64 (2014) (In Russian)
41. Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors, *Pharmacol. Rev.*, **63** (1), 182 (2011).