

УДК 612:159.929:591.147:547.262:577.175.8

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА АНДРОГЕНОВ НА НЕКОТОРЫЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ L-ДОФА

Балакирева Г. А.

*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, Россия
E-mail: gal_alex_frolova@mail.ru*

В модельных экспериментах на интактных и гонадэктомированных самцах белых крыс исследована возможность коррекции поведенческих нарушений, возникающих на фоне двухнедельной алкоголизации, с помощью введения предшественника синтеза дофамина – L-ДОФА. Установлено, что введение L-ДОФА корректирует депрессогенный эффект алкоголизации и угнетение исследовательской и двигательной активности у низкодепрессивных самцов не зависимо от андрогенового статуса и у интактных среднедепрессивных особей. Алкоголизация оказывает угнетающее влияние на эмоциональность интактных особей не зависимо от их исходного уровня депрессивности и стимулирует проявления эмоциональности у высокодепрессивных крыс с дисбалансом андрогенов. Последующее введение L-ДОФА усиливает сокращение эмоциональности у интактных высокодепрессивных животных и полностью угнетает ее у гонадэктомированных самцов с исходно высоким уровнем депрессивности.

Ключевые слова: депрессивность, двигательная активность, исследовательская активность, эмоциональность, L-ДОФА, дофамин, этанол, андрогены.

ВВЕДЕНИЕ

Имеющиеся в литературе данные подтверждают тесную взаимосвязь между дофаминергической и гонадной системами [1–4]. Широкая распространенность нарушений гонадной функции, обусловленная как последствиями экологических влияний, так и иными причинами, предполагает исследование характера влияния дисбаланса андрогенов на психоэмоциональное состояние животного организма. Вместе с тем известно, что мишенью действия психоактивных веществ, к которым относится алкоголь, являются дофаминергические структуры мозга: изменение химизма ряда процессов, реализующихся на уровне эмоциогенных зон мозга, приводит к развитию расстройств аффективного спектра [5–10]. В связи с вышесказанным, представляется актуальным изучение некоторых особенностей взаимовлияния дофаминергической и гонадной систем.

Таким образом, *целью* представленного фрагмента комплексной работы является установление возможности коррекции аффективных нарушений, возникающих на фоне длительной алкоголизации, с помощью введения предшественника синтеза дофамина – L-ДОФА у самцов белых крыс с дисбалансом андрогенов и с учетом их индивидуально-типологических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 60 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 160–180г, 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» [11]. Исследования производились в первой половине дня. Для оценки депрессивности экспериментальных животных использовали тест Порсолта, а для контроля за изменением двигательной и исследовательской активности особей – открытое поле. Исходная группа крыс была разделена случайным образом на 2 равнозначные группы по 30 особей в каждой. Первая (интактные животные, ИН) составила группу условного контроля, а вторая за 2 недели до начала исходного тестирования подверглась двусторонней гонадэктомии (ГЭ) под эфирным наркозом с целью моделирования состояния дефицита андрогенов по методу Я. Д. Киршенблат [12]. Обе группы крыс подвергались хронической алкоголизации с последующим введением предшественника синтеза дофамина L-ДОФА.

Депрессивность лабораторных животных оценивали в тесте Порсолта по суммарному времени неподвижности и частоте периодов замирания за 6 минут тестирования. Кроме того, фиксировали общее время пассивного и активного плавания. По количеству фекальных болусов судили об эмоциональности крыс. Исследование проводили следующим образом: в прозрачную емкость с водой объемом 20 литров ($t=27-28\text{ }^{\circ}\text{C}$) помещалось животное и в течение 6 минут регистрировались вышеперечисленные показатели поведения [13].

Для контроля за двигательной и исследовательской активностью использовали тестирование подопытных самцов в открытом поле в течение 5 минут [14]. Исследовательское поведение оценивали по суммарному количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки, а двигательную активность – по количеству пересеченных квадратов. Кроме того, фиксировали и частоту актов груминга. Открытое поле собрано из пластика, выкрашенного в зелено-голубой цвет и имеет линейные размеры 60×60 см. и боковые бортики высотой 40 см. Дно открытого поля (ОП) приподнято над уровнем пола на 3 см и разделено на 9 равных квадратов, по периметру которых просверлены отверстия-норки диаметром 3 см. Крыса опускается в центральный квадрат (центр поля) и в течение 5 минут фиксируются указанные выше показатели поведения. После каждого животного установка протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

По результатам тестирования в тесте Порсолта исходные две группы крыс (интактные и гонадэктомированные) были разделены на три подгруппы каждая в соответствии с уровнем депрессивности (низкий, средний и высокий), проявленном ими в указанном тесте. У каждой из подгрупп депрессивности был установлен поведенческий профиль по остальным показателям поведения теста Порсолта и по показателям, фиксируемым в открытом поле. Подобный подход к анализу данных, полученный с учетом индивидуальных особенностей организма, позволяет сделать выводы об индивидуальной чувствительности животного организма к тем или иным

воздействиям. Основой отличий в уровне выраженности тех или иных показателей психоэмоциональной сферы, позволяющих судить об индивидуальных особенностях аффективного статуса животного организма, по мнению ряда авторов [15–19] являются индивидуальные отличия в протекании нейрохимических процессов, отражающиеся на балансе нейромедиаторов в эмоциогенных зонах мозга.

Хроническую алкоголизацию моделировали у животных путем внутрибрюшинного введения 10 %-ного раствора этанола из расчета 2 г/кг [20] в течение 14 дней. Стимуляцию дофаминергической системы проводили введением предшественника синтеза дофамина L-ДОФА (мадопар) в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в течение 14 дней [3]. Таким образом, проведенное исследование включало 3 этапа: на первом этапе после исходного тестирования устанавливали поведенческий профиль выделенных подгрупп интактных и гонадэктомированных крыс; на втором этапе оценивали характер влияния алкоголизации на исследуемые показатели с учетом индивидуального и андрогенового статуса самцов; на третьем – выявляли возможность коррекции нарушений психоэмоциональной сферы, вызванных алкоголизацией, с помощью предшественника синтеза дофамина L-ДОФА у интактных особей и крыс с дефицитом андрогенов.

Каждую из исходных групп крыс (интактных и гонадэктомированных) разделяли на подгруппы, отличающиеся по уровню депрессивности, согласно сигмального отклонения [16]. 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

Поведенческий профиль интактных и гонадэктомированных самцов, отличающихся по уровню депрессивности, представлен в таблице 1. Из данных таблицы можно сделать ряд заключений относительно того, какой вклад дисбаланс мужских половых гормонов вносит в поведенческий профиль экспериментальных разнодепрессивных животных.

Так, обращает на себя внимание тот факт, что численные значения показателя депрессивности в тесте Порсолта (суммарное время неподвижности) у гонадэктомированных крыс в выделенных подгруппах превышают таковые интактных животных в 1,5–1,8 ($p < 0,05$) раза. Частота актов замирания у низко- и среднедепрессивных ГЭ особей так же превышает значения данных показателей у одноименных подгрупп интактных крыс в 1,2–1,5 ($p < 0,05$) раза. Вместе с тем, значения суммарного времени активного плавания у ИН самцов в подгруппах выше соответствующих показателей ГЭ особей в 1,1–1,6 ($p < 0,05$) раза. Выше и уровень эмоциональности у интактных самцов. Так, у среднедепрессивных ИН особей количество фекальных болюсов превышает данный показатель среднедепрессивных ГЭ самцов в 2,3 раза ($p < 0,05$), а у высокодепрессивных – в 7 ($p < 0,05$) раз.

Касательно поведения в открытом поле интактных и гонадэктомированных самцов, отличающихся по уровню депрессивности, следует отметить значительно

более низкий уровень выраженности двигательной (в 2,5–5,9 ($p < 0,05$) раза) и исследовательской (в 4,3–11,8 ($p < 0,05$) раза) активности у ГЭ крыс. Груминговая активность у самцов с дисбалансом андрогенов отличалась только в подгруппе низкодепрессивных животных – частота актов груминга в 2,5 раза ($p < 0,05$) у ГЭ особей данной подгруппы депрессивности превышала таковую ИН самцов.

Таблица 1
Поведенческий профиль интактных (ИН) и гонадэктомированных (ГЭ) самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности в исходных условиях ($X \pm m$)

Показатели	Группа животных	Уровень депрессивности		
		низкий	средний	высокий
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте				
Время неподвижности, с	ИН	39,5±1,85*	78,1±4,43	102,7±3,80*■
	ГЭ	60,0±6,34*♦	124,4±8,41♦	185,5±14,21*♦♦
Время пассивного плавания, с	ИН	24,7±2,34	27,7±4,63	24,2±2,64
	ГЭ	27,2±3,57	36,3±3,40♦	25,2±5,92*
Время активного плавания, с	ИН	295,8±3,18*	254,1±7,49	233,2±5,32*■
	ГЭ	272,8±9,69*♦	199,3±8,51♦	149,0±16,79*♦♦
Количество периодов замирания	ИН	14,5±0,72*	22,6±1,64	28,2±1,05*■
	ГЭ	21,7±2,04*♦	28,0±2,12♦	30,8±3,36♦
Количество фекальных болюсов	ИН	5,7±0,85	6,1±0,83	7,0±0,58
	ГЭ	4,5±0,45*	2,7±0,52♦	1,0±0,55*♦♦
Результаты тестирования в открытом поле				
Исследовательская активность	ИН	23,5±2,26*	17,1±1,75	14,2±1,56■
	ГЭ	5,2±0,40♦	4,0±0,76♦	1,2±0,20*♦♦
Двигательная активность	ИН	25,2±2,54	26,1±2,50	20,3±1,98■
	ГЭ	9,5±1,39♦	10,3±1,87♦	3,4±0,51*♦♦
Количество актов груминга	ИН	0,8±0,48	1,6±0,30	0,0*
	ГЭ	2,0±0,37♦	1,6±0,20	1,4±0,25*♦♦

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей условного контроля (средний уровень депрессивности) с группами высокого и низкого уровня депрессивности; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей группы с крайними уровнями депрессивности; ♦ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей соответствующих подгрупп интактных и гонадэктомированных животных.

Кроме отмеченного выше, выявлены некоторые индивидуально-типологические особенности поведения разнодепрессивных самцов. Так, количество периодов замирания у ИН самцов тем выше, чем выше уровень депрессивности. У ГЭ особей частота замираний низкодепрессивных самцов минимальная, а у средне- и высокодепрессивных крыс приблизительно одинакова. Эмоциональность у ИН животных не зависит от их исходного уровня депрессивности, в то время как у самцов с

дисбалансом андрогенов она тем выше, чем ниже депрессивность крыс. Низкодепрессивные ИН особи обладают максимальным уровнем исследовательской активности. Среди ГЭ особей низко- и среднедепрессивные животные показали приблизительно одинаковый уровень исследовательской и двигательной активности, а у высокодепрессивных самцов с дефицитом андрогенов они минимальны. Груминговое поведение у ИН и ГЭ животных приблизительно одинаково, не зависимо от их исходного уровня депрессивности.

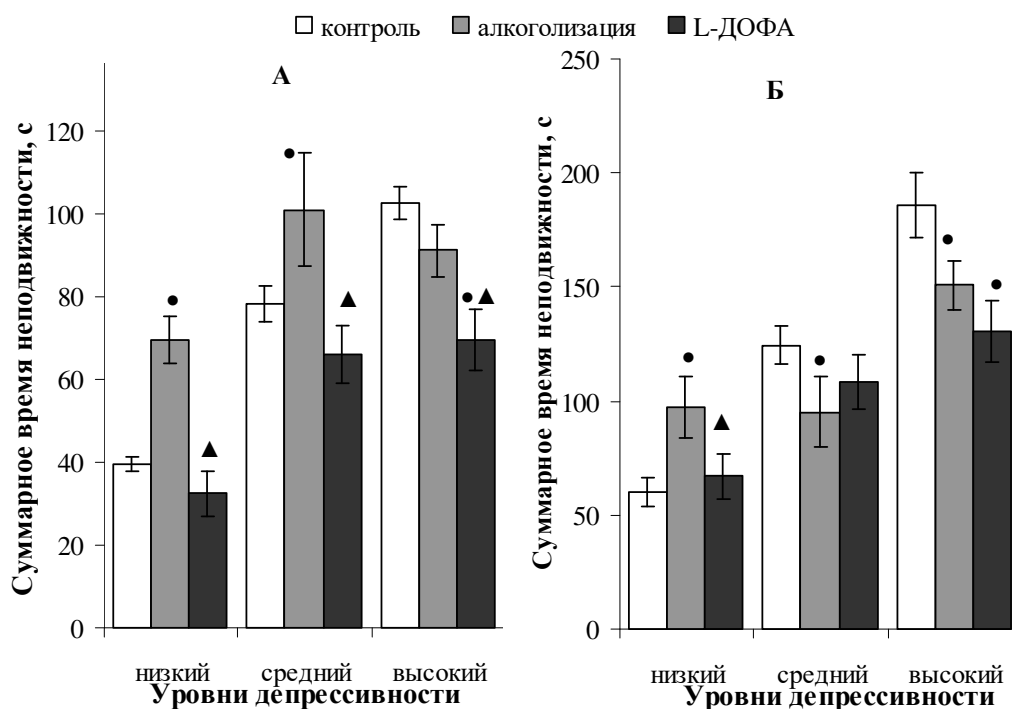


Рис. 1. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на суммарное время неподвижности в тесте Порсолта интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Введение предшественника синтеза дофамина L-ДОФА алкоголизированным крысам позволило выявить следующие зависимости эффектов данного вещества, обусловленные индивидуально-типологическими особенностями организма и гонадным статусом.

Установлено, что суммарное время неподвижности у низкодепрессивных особей как с нормальным, так и пониженным андрогенным статусом, изменялось одинаково в ходе проведения исследования: алкоголизация приводила к увеличению численного значения данного показателя в тесте Порсолта у самцов

данной подгруппы в 1,8 ($p < 0,05$) раза у ИН особей и в 1,6 ($p < 0,05$) раза у ГЭ крыс, а последующее введение L-ДОФА полностью корректировало депрессогенный эффект этанола (рис. 1). Аналогичным образом у среднедепрессивных интактных самцов введение L-ДОФА позволило восстановить до исходных значений повысившийся в 1,3 раза ($p < 0,05$) после алкоголизации показатель депрессивности.

Как видно из рисунка 2, характер изменения частоты замираний в тесте Порсолта в течение эксперимента у низкодепрессивных животных не зависит от уровня андрогенов: хроническая алкоголизация увеличивает частоту замираний в 1,5–1,9 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений как у ИН, так и ГЭ животных, а последующее введение L-ДОФА скорректировало данный показатель. Полученные результаты подтверждают описанный выше депрессогенный эффект этанола на крыс данной подгруппы и возможность его коррекции введением предшественника синтеза дофамина. У интактных высокодепрессивных самцов после алкоголизации наблюдалось увеличение частоты замираний в 1,2 ($p < 0,05$) раза с последующим восстановлением показателя до исходных значений после введения L-ДОФА.

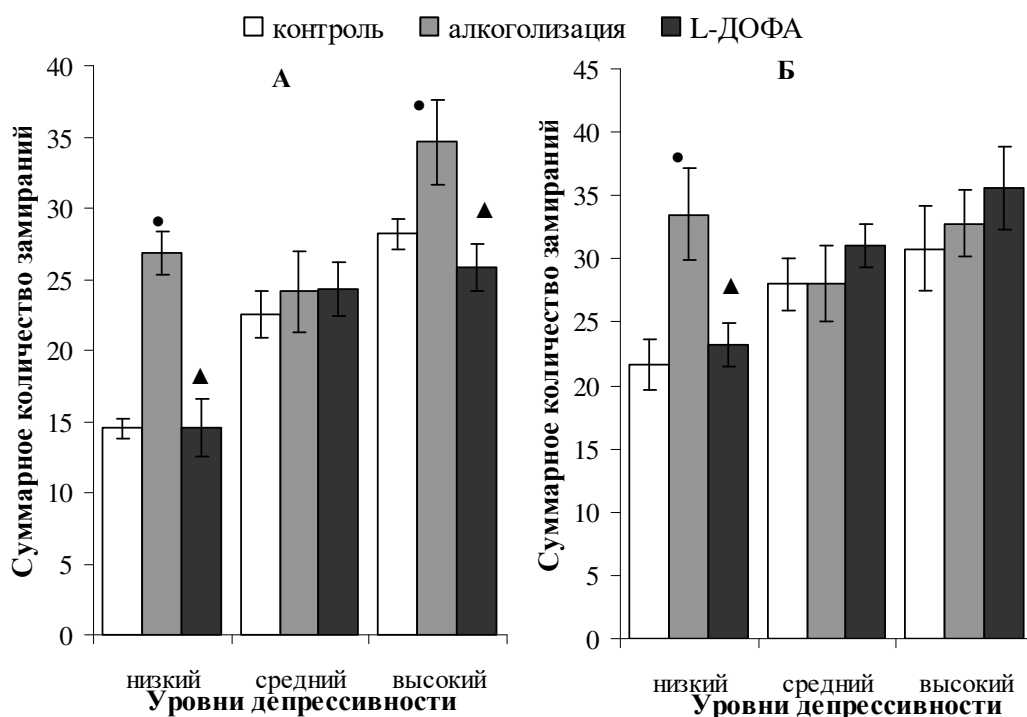


Рис. 2. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на суммарное количество замираний в тесте Порсолта у интактных (А) и гонадектомированных (Б) самцов.

● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Установлено, что характер изменения эмоциональности при хронической алкоголизации определяется в большей степени уровнем андрогенов, чем индивидуальными особенностями. Как видно из рисунка 3, А, введение этанола привело к угнетению эмоциональности в 1,3–1,8 ($p < 0,05$) раза у всех ИН самцов, не зависимо от их исходного уровня депрессивности. Последующее введение L-ДОФА усилило данную тенденцию (в 1,5 ($p < 0,05$) раза) у высокодепрессивных интактных животных. Дисбаланс андрогенов сделал изменения эмоциональности при алкоголизации разнодепрессивных ГЭ крыс более разнообразными (см. рис. 3, Б): у низкодепрессивных самцов эмоциональность сократилась в 1,7 ($p < 0,05$) раза, у среднедепрессивных не изменилась, а у высокодепрессивных возросла в 2,2 ($p < 0,05$) раза. Последующее введение предшественника синтеза дофамина полностью угнетало проявления эмоциональности у высокодепрессивных ГЭ самцов.

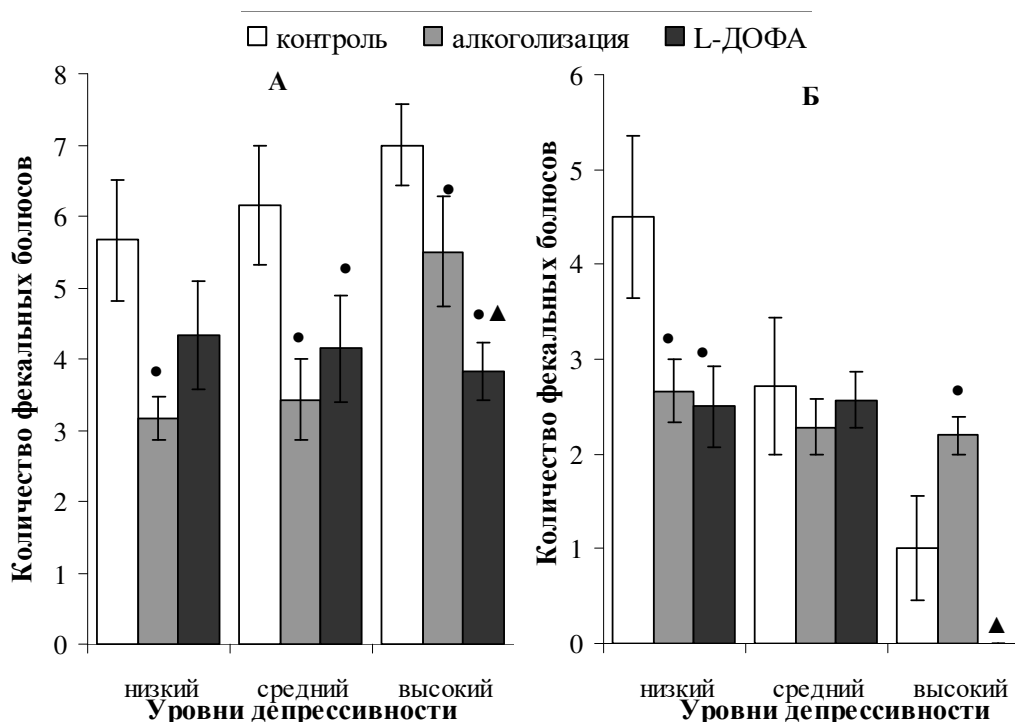


Рис. 3. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на эмоциональность интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Рисунки 4 и 5 отражают влияние хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на исследовательскую и двигательную активность ИН и ГЭ экспериментальных животных, отличающихся по уровню депрессивности.

Очевидно, что введение этанола привело к резкому сокращению исследовательского поведения (в 3,4–5,2 ($p < 0,05$) раза) и двигательной активности (в 2,2–6,3 ($p < 0,05$) раза) у всех подгрупп интактных животных. Последующее введение предшественника синтеза дофамина позволило несколько скорректировать данные эффекты у низко- и среднедепрессивных крыс (см. рис. 4 и 5, А). У низко- и среднедепрессивных самцов с дисбалансом андрогенов длительное введение этанола привело к сокращению исследовательского поведения в 6,5 и 2,1 ($p < 0,05$) раза соответственно, и двигательной активности в 1,6 и 2,5 ($p < 0,05$) раза (см. рис. 4 и 5, Б). Введение L-ДОФА алкоголизованным ГЭ самцам привело к увеличению проявлений исследовательского поведения у низкодепрессивных самцов в 4,6 ($p < 0,05$) раза.

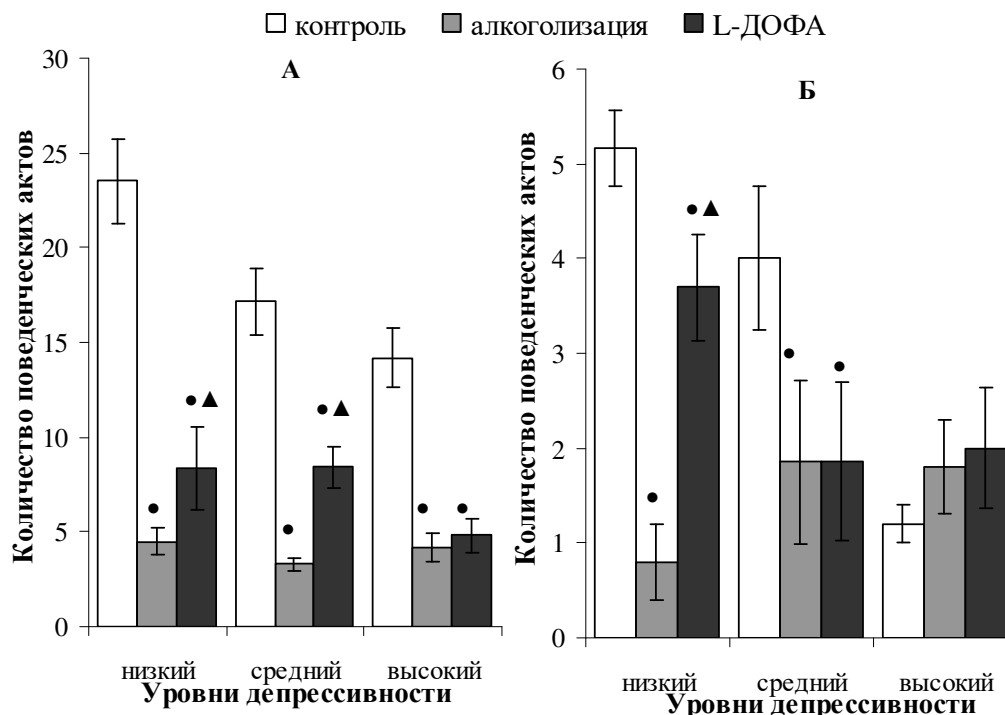


Рис. 4. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на исследовательское поведение в открытом поле интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Касательно изменения груминговой активности на разных этапах исследования у ИН и ГЭ крыс, то установлено, что хроническая алкоголизация оказала разнонаправленные эффекты на груминговую активность ИН особей с исходно разным уровнем депрессивности – полностью угнетала ($p < 0,05$) ее у низкодепрессивных самцов и стимулировала ($p < 0,05$) у высокодепрессивных (в

исходных условиях отсутствовала). Последующее введение L-ДОФА восстановило исходные значения показателя у данных подгрупп ИН крыс. Среди ГЭ особой чувствительность к хронической алкоголизации проявили только среднедепрессивные самцы – введение этанола полностью угнетало груминг у самцов этой подгруппы с дисбалансом андрогенов. У других подгрупп ГЭ животных груминг не изменился под действием алкоголизации. Последующее введение L-ДОФА повлияло только на высокодепрессивных ГЭ крыс, полностью убрав груминговую активность из поведенческого паттерна этих животных.

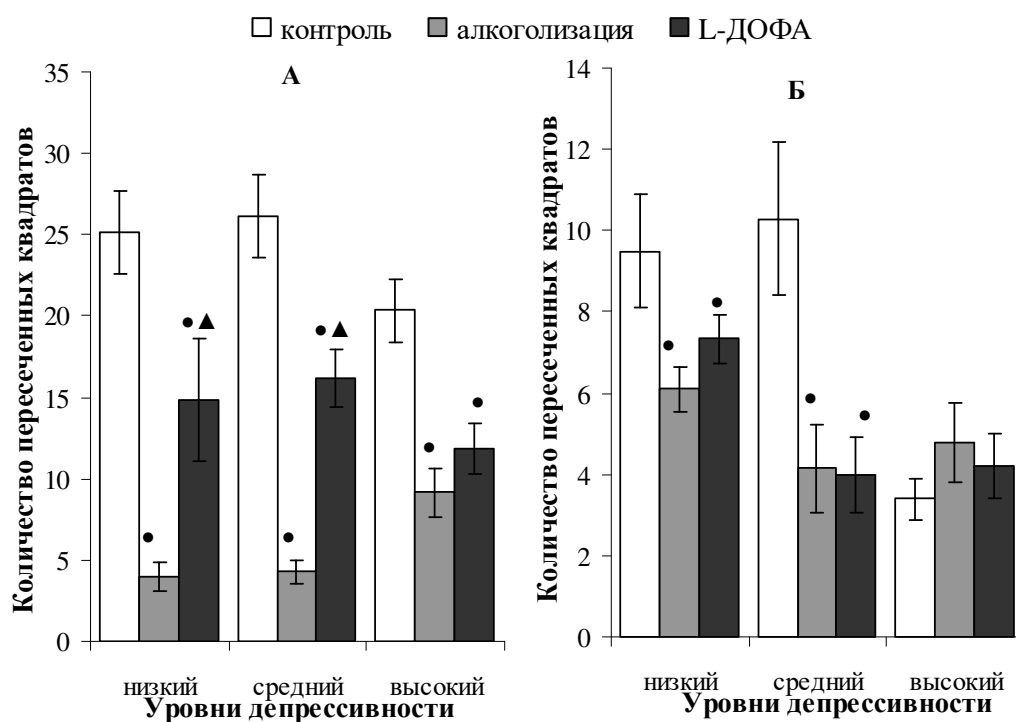


Рис. 5. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на двигательную активность в открытом поле интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Описанные эффекты, касающиеся сокращения исследовательской и двигательной активности (см. рис. 4, 5) у всех подгрупп депрессивности интактных самцов и низко- и среднедепрессивных особей с дисбалансом андрогенов подтверждает результаты исследований некоторых авторов [21–25]. В основе такого явления лежит, по мнению исследователей [26], выраженный эффект хронического введения этанола на пластичность синапсов, формирование дендритного дерева,

процессов нейродегенерации и уменьшение уровня мозгового нейротрофического фактора и фактора роста нервов в таких структурах мозга как префронтальная кора, гиппокамп. А нейродегенеративные процессы являются одной из причин развития депрессивных расстройств [27–29], что может являться одной из причин полученного депрессогенного эффекта этанола (см. рис. 1) у некоторых подгрупп интактных и гонадэктомированных крыс, полученных в настоящем исследовании.

Гипоандрогенный статус исходно высокдепрессивных ГЭ особей в наших исследованиях выступил в качестве протектора нарушений ориентировочно-двигательных реакций животных данной подгруппы. Вместе с тем, некоторые авторы указывают на рост двигательной активности у алкоголизированных животных [30, 31], что противоречит полученным нами результатам.

В основе корректирующих эффектов предшественника синтеза дофамина L-ДОФА, полученных нами в некоторых подгруппах экспериментальных животных с нормальным и андроген-дефицитным состоянием, лежит, по-видимому, восполнение недостаточности дофаминергической системы, возникшей в ответ на хроническую алкоголизацию. Так, известно, что этанол как мембранотропное вещество, способен оказывать влияние на рецепторы моноаминов, что влечет изменение процессов синтеза и выделение в синаптическую щель катехоламинов (в частности, дофамина) [32–34] следствием чего является нарушение функционирования нейронных ансамблей эмоциогенных зон мозга с последующим формированием дофаминовой недостаточности. Последнее, в свою очередь, приводит к усилению секреции АКТГ с последующим усилением синтеза кортикостероидов [35]. Введение L-ДОФА, по-видимому, скомпенсировало в некоторых подгруппах интактных и гонадэктомированных крыс дофаминовую недостаточность, возникшую на фоне алкоголизации.

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что введение предшественника синтеза дофамина эффективно корректирует депрессогенный эффект алкоголизации, а так же нарушения исследовательского и двигательного поведения у исходно низкодепрессивных самцов не зависимо от андрогенового статуса и рост депрессивности у алкоголизированных среднедепрессивных особей в нормальном гонадным статусом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Хроническая алкоголизация оказала депрессогенный эффект на исходно низкодепрессивных самцов не зависимо от их андрогенного статуса, что проявилось в увеличении суммарного времени неподвижности в 1,8–1,9 ($p < 0,05$) раза и частоты актов замирания в 1,5–1,9 ($p < 0,05$) раза в тесте Порсолта у ИН и ГЭ особей данной подгруппы депрессивности, что корректировалось у них последующим введением L-ДОФА.
2. У интактных самцов с исходно средним уровнем депрессивности увеличение депрессивности (в 1,3 ($p < 0,05$) раза), вызванное длительной алкоголизацией, полностью корректируется последующим введением предшественника синтеза дофамина. Высокодепрессивные в контроле ИН самцы не проявляют чувствительности по показателю депрессивности к алкоголизации, а

- последующее введение L-ДОФА сокращает суммарное время их неподвижности в 1,3 ($p < 0,05$) раза.
3. Дефицит андрогенов приводит к сокращению в 1,2–1,3 ($p < 0,05$) раза показателя депрессивности в тесте Порсолта на фоне введения этанола у средне- и низкодепрессивных ГЭ самцов; к последующему введению L-ДОФА эти животные чувствительности не проявляют.
 4. Длительная алкоголизация сокращает проявления исследовательского поведения и двигательной активности в открытом поле у всех интактных самцов в 3,4–5,2 ($p < 0,05$) и 2,2–6,3 ($p < 0,05$) раза. Последующее введение предшественника синтеза дофамина позволяет скорректировать данные эффекты этанола у ИН особей с исходно низким и средним уровнем депрессивности. Дисбаланс андрогенов приводит к угнетению исследовательской и двигательной активности у алкоголизированных ГЭ самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности более, чем в 2 ($p < 0,05$) раза. Последующее введение L-ДОФА сокращает сокращение исследовательского поведения (в 4,6 ($p < 0,05$) раза) у низкодепрессивных ГЭ особей. Дефицит андрогенов делает не чувствительными к алкоголизации и последующему введению L-ДОФА высокодепрессивных ГЭ самцов.
 5. Алкоголизация угнетает проявления эмоциональности в 1,3–1,8 ($p < 0,05$) раза у интактных самцов, не зависимо от их исходного уровня депрессивности, а последующее введение предшественника синтеза дофамина усиливает в 1,5 ($p < 0,05$) раза данную тенденцию у низкодепрессивных ИН животных. Дисбаланс андрогенов делает нечувствительными по данному показателю к введению этанола исходно среднедепрессивных крыс и усиливает эмоциональность в 2,2 ($p < 0,05$) раза у исходно высокодепрессивных ГЭ животных. Последующее введение L-ДОФА полностью угнетает эмоциональность у высокодепрессивных ГЭ особей.

Список литературы

1. Mukai H. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology / H. Mukai, N. Takata, H. T. Ishii, N. Tanabe, Y. Hojo, A. Furukawa, T. Kimoto, S. Kawato // *Neuroscience*. – 2006. – V. 138, № 3. – P. 757–764.
2. Федотова Ю. О. Эффекты стимуляции и блокады D2-дофаминовых рецепторов на поведение гонадэктомированных самцов крыс / Ю. О. Федотова // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2014. – Т. 100, № 12. – С. 1374–1381.
3. Воронков Д. Н. Морфофункциональные изменения нейронов и нейроглии в нигростриатных образованиях мозга при моделировании дисфункции дофаминергической системы. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Воронков Д. Н. – Москва, 2012. – 26 с.
4. Богданова С. А. Характер влияния сульпирида на показатели поведения гонадэктомированных самцов белых крыс в батарее тестов в зависимости от исходного уровня активности в открытом поле / С. А. Богданова, Г. А. Фролова // *Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия*. – 2018. – Т. 4 (70), № 4. – С. 3–18.
5. Кондашевская М. В. Морфофункциональные нарушения аденогипофиза и мужских половых желез при алкоголизме (обзор литературы) / М. В. Кондашевская, В. А. Мхитаров // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2012. – № 2. – С. 66–73.
6. Ponizovskiy P. A. Cognitive status and addiction denial in the early stages of alcohol addiction / P. A. Ponizovskiy, A. G. Gofman // *European Psychiatry*. – 2017. – Vol. 41, suppl. 1. – P. 874.

7. Николишин А. Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая медиация и ключ к изучению коморбидности / А. Е. Николишин, А. Г. Гофман, А. Ю. Кибитов // Наркология. – 2016. – №8. – С. 80–87.
8. Pringuey D. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder / D. Pringuey, F. Cherikh, S. Lunacek, B. Giordana, E. Fakra, R. Belzeaux, M. Adida, J. M. Azorin // L'Encephale. – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 3–7.
9. Лебедев А. А. Реакция клеток мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга на длительную алкоголизацию у крыс / А. А. Лебедев, А. В. Дробленков, П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 2453–2456.
10. Лелевич С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 2. – С. 159–163.
11. 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.
12. Киршенблат Я. Д. Общая эндокринология: уч. пособие для студентов университетов / Я. Д. Киршенблат. – М.: Высшая школа, 1965. – 316 с.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. П. Фисенко. – М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА „Ремедиум"», 2000. – 398 с.
14. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – Москва: Высшая школа, 1991. – 399 с.
15. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13 (3). – С. 529–542.
16. 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.
17. Фролова Г. А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности / Г. А. Фролова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 2. – С.19–28.
18. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.
19. 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.
20. Индугный А. В. Метаболические предпосылки интолерантности к алкоголю в условиях стресса. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Индугный А. В. – Омск, 1997. – 22 с.
21. Пахомова А. О. Зміна поведінкових реакцій та ліпопероксидних процесів в тканині печінки гостроалкоголізованих щурів при введенні кверцетину протягом 14 діб / А. О. Пахомова, О. А. Коваленко, Т. М. Говоруха, В. М. Бабан, М. Ю. Макачук // Фізика живого. – 2008. – Т.16, №1. – С. 105–110.
22. Осколок Л. Н. Патофизиологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании / Л. Н. Осколок, А. А. Терентьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – №10. – С. 340–344.
23. Гольдина И. А. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанолиндуцированных нарушениях поведения / И. А. Гольдина, Е. В. Маркова, Б. Г. Гольдин, М. А. Княжева, К. В. Гайдунь // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т.13 (1). – С. 131–135.
24. Куркин Д. В. Коррекция психоневрологических проявлений алкогольного похмелья у крыс ацетилцистеином / Д. В. Куркин, Е. И. Морковин, Н. А. Осадченко, Л. П. Кнышова, Д. А. Бакулин, Е. Е. Абросимова, Ю. В. Горбунова, И. Н. Тюренков // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7(5). – С. 291–299.
25. Хомутов А. Е. Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» / А. Е. Хомутов, А. С. Лизунова // JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES. – 2020. – №2. – С. 42–49.

26. Fernandez G. M. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure / G. M. Fernandez, W. N. Stewart, L. M. Savage // PLoS One. – 2016. – V. 11 (3). – P. 1–24.
27. Базовкина Д. В. Влияние хронической алкоголизации на экспрессию гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его рецепторов в мозге мышей с генетической предрасположенностью к “депрессивно-подобному” поведению / Д. В. Базовкина, Е. М. Кондаурова, А. С. Цыбко, А. И. Ковецкая, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51, №4. – С. 647–655.
28. Galecki P. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression / P. Galecki, M. Talarowska, G. Anderson, M. Berk, M. Maes // Med. Sci. Monit. – 2015. – V. 21. – P. 1535–1547.
29. Holleran K. M. Ketamine and MAG lipase inhibitor-dependent reversal of evolving depressive-like behavior during forced abstinence from alcohol drinking / K. M. Holleran, H. H. Wilson, T. L. Fetterly, R. J. Bluett, S. W. Centanni, R. A. Gilfarb, L. E. Rocco, S. Patel, D. G. Winder // Neuropsychopharmacology. – 2016. – V. 41. – P. 2062–2071.
30. Башкатова В. Г. Изучение повторяющегося введения этанола на уровень двигательной активности крыс / В. Г. Башкатова, Н. Г. Богданова, Г. А. Назарова, Е. В. Алексеева, С. К. Судаков // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14, №1 (72). – С. 24–25.
31. Кудрин В. С. Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов гимантана на динамику гиперлокомоторной реакции, индуцированной этанолом, у мышей линии DBA/2 / В. С. Кудрин, А. В. Надорова, В. Б. Наркевич, Л. Г. Колик // Нейрохимия. – 2018. – Т. 35, №1. – С. 62–69.
32. Шабанов П. Д. Психофармакология / П. Д. Шабанов. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 416 с.
33. Семке В. Я. Нейробиологические механизмы алкоголизма / В. Я. Семке, Т. Н. Мельникова, Н. А. Бохан // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2002. – Т. 102. (8). – С. 61–66.
34. Шабанов П. Д. Влияние пептидов, вводимых в центральное ядро миндалины, на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, В. П. Павленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69 (5). – С. 44–49.
35. Ogilvie K. M. Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids / K. M. Ogilvie, C. Rivier // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1996. – V. 20 (2). – P. 255–261.

THE EFFECT OF ANDROGEN IMBALANCE ON SOME BEHAVIORAL CHARACTERISTICS OF ALCOHOLIZED MALE WHITE RATS WITH THE INTRODUCTION OF L-DOPA

Balakireva G. A.

*Donetsk national university, Donetsk, Russian
E-mail: gal_alex_frolova@mail.ru*

The purpose of the presented fragment of the complex work is to establish the possibility of correcting affective disorders that occur against the background of prolonged alcoholism by introducing a precursor of dopamine synthesis – L-DOPA in male white rats with androgen imbalance and taking into account their individual typological characteristics.

Method. The experiment is executed on 60 sexually mature rats-males (160–180 g).

The depressive level of rats was determined in the test of Porsolt by the total time of the time of immobility and the number of periods of immobility for 6 minutes of testing. The number of fecal boluses was tried about emotional animals. Locomotor and exploratory activity, grooming behavior of animals was assessed using open field within 5 minutes.

After the initial (control) test battery in the above test animals were divided into three subgroups according to the severity of depressive level in the test of Porsolt. Alcoholization was carried out for 14 days by intraperitoneal injection of a solution of ethanol in a 10 % solution at the rate of 2 g/kg of animal weight, after which the animals were again tested. The dopaminergic system was stimulated by introducing a precursor of dopamine synthesis – L-DOPA (madopar) at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally for 14 days. The androgen imbalance was modeled by bilateral gonadectomy performed under ether anesthesia according to the method of Kirshenblatt.

Results. In model experiments on intact and gonadectomized male white rats, the possibility of correcting behavioral disorders that occur against the background of two-week alcoholism by introducing a precursor of dopamine synthesis – L-DOPA was investigated. It was found that the administration of L-DOPA corrects the depressogenic effect of alcoholization and inhibition of research and motor activity in low-depressive males regardless of androgen status and in intact medium-depressive individuals. Alcoholization has a depressing effect on the emotionality of intact individuals, regardless of their initial level of depression and stimulates the manifestations of emotionality in highly depressed rats with androgen imbalance. Subsequent administration of L-DOPA increases the reduction of emotionality in intact highly depressive animals and completely depresses it in gonadectomized males with an initially high level of depression.

Conclusion. Thus, the conducted studies allowed us to conclude that the introduction of a precursor to dopamine synthesis effectively corrects the depressogenic effect of alcoholization, as well as violations of research and motor behavior in initially low-depressive males, regardless of the androgen status of males and the increase in depression in alcoholized medium-depressive individuals with normal gonadal status.

Keywords: depression, motor activity, research activity, emotionality, L-DOPA, dopamine, ethanol, androgens.

References

1. Mukai H., Takata N., Ishii H. T., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T., Kawato S. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology, *Neuroscience*, **3**, 757 (2006)
2. Fedotova Yu. O. Effects of stimulation and blockade of D2-dopaminergic receptors on behavior in gonadectomized male rats, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **5**, 544 (2016)
3. Voronkov D. N. *Morphofunctional changes in neurons and neuroglia in nigrostriatal formations of the brain when modeling dysfunction of the dopaminergic system*. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 26 p. (Moscow, 2012). (In Russian)
4. Bogdanova S. A., Frolova G. A. The nature of the effect of sulpiride on the behavior indicators of gonadectomized male white rats in the test battery, depending on the initial level of activity in the open field, *Uchenie zapiski Krimskogo federalnogo yniversiteta im. V. I. Vernadskogo. Biologiya. Chimiya*, **4**, 3 (2018). (In Russian)
5. Kondashevskaya M. V., Mkhitarov V. A. Impaired structure and function of adenohipophysis and male gonads under the conditions of alcoholism (review), *Clinical and experimental morphology*, **2**, 66 (2012) (In Russian)
6. Ponizovskiy P. A., Gofman A. G. Cognitive status and addiction denial in the early stages of alcohol addiction, *European Psychiatry*, **41** (1), 874 (2017).
7. 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)

8. Pringuey D., Cherikh F., Lunacek S., Giordana B., Fakra E., Belzeaux R., Adida M., Azorin J. M. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder, *L'Encephale*, **40** (3), 3 (2014).
9. Lebedev A. A., Droblenkov A. V., Shabanov P. D. Cell Reaction of the Brain Mesocorticolimbic Dopaminergic System on Chronic Alcoholization in Rats, *Psychopharmacol biol narcol*, **8** (3-4), 2453 (2008). (In Russian)
10. Lelevich S. V., Lelevich V. V., Doroshenko E. M. Neurotransmitter changes in rat brain following acute alcohol intoxication, *Neurochemical Journal*, **4** (2), 137 (2010).
11. Mironova A. N., Bunatyan N. D. (reds.), *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv (Guide to carrying out preclinical trials of medicines)*, 944 p. (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K», 2012). (In Russian)
12. Kirshenblat Ya. D. *Obshaya endokrinologiya (General endocrinology)*, 316p. (Moscow: Visshaya shkola, 1965). (In Russian)
13. Fisenko V. P. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novih farmakologicheskikh veshstv*, 398 p. (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «ИА «Remedium»»; 2000). (In Russian)
14. 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)
15. Amikishieva A. V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment, *Proceedings VOGiS*, **13** (3), 259 (2009). (In Russian)
16. 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)
17. Frolova G. A. The sulphiride correction of behavioral disorders in alcoholized white male rats with different degrees of depression, *Pathological physiology and experimental therapy*, **2**, 19 (2019). (In Russian)
18. Ismailova H. Yu., Agaev T. M., Semenova T. P. *Individual'nye osobennosti povedenija (monoaminergicheskie mehanizmy) (Specific features of behavior (monoaminergic mechanisms))*, 228p. (Baky: Nyrlan, 2007). (In Russian)
19. 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).
20. Indutnyj A. V. *Metabolic prerequisites of intolerance to alcohol in the conditions of a stress*. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 22 p. (Omsk, 1997). (In Russian)
21. Pahomova A. O., Kovalenko O. A., Govoruha T. M., Baban V. M., Makarchuk M. Yu. Change of behavioral reactions and lipopersdation processes in liver in strongly alcoholised rats under introduction of quercetin during 14 days, *Physics of the alive*, **16** (1), 105 (2008) (In Ukrainian)
22. Oskolok L. N., Terentiev A. A. Pathophysiological aspects of chronic alcoholism, drug addiction and toxicomania, *Fundamental research*, **10**, 340 (2011). (In Russian)
23. Goldina I. A., Markova E. V., Goldin B. G., Knyazheva M. A., Gaidul K. V. The turmeric protective properties at ethanol-induced behavioral disorders, *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, **13** (1), 131 (2017). (In Russian)
24. Kurkin D. V., Morkovin E. I., Osadchenko N. A., Knishova L. P., Bakulin D. A., Abrosimova E. E., Gorbynova Yu. V., Turenkov I. N. Correction of psychological and neurological signs of alcohol hangover in rats with acetylcysteine, *Pharmacy & Pharmacology*, **7** (5), 291 (2019)
25. Khomutov A. E., Lizunova A. S. Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test, *Journal of Siberian Medical Sciences*, **2**, 42 (2020). (In Russian)
26. Fernandez G. M., Stewart W. N., Savage L. M. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure, *PLoS One*, **11** (3), 1 (2016).
27. Bazovkina D. V., Kondarova E. M., Tsybko A. S., Ilchibaeva T. V., Naumenko V. S., Kovetskaya A. I. The effects of chronic alcoholization on the expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptors in the brains of mice genetically predisposed to depressive-like behavior, *Molecular Biology*, **51** (4), 571 (2017).

28. Galecki P., Talarowska M., Anderson G., Berk M., Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression, *Med. Sci. Monit*, **21**, 1535 (2015).
29. Holleran K. M., Wilson H. H., Fetterly T. L., Bluett R. J., Centanni S. W., Gilfarb R. A., Rocco L. E., Patel S., Winder D. G. Ketamine and MAG lipase inhibitor-dependent reversal of evolving depressive-like behavior during forced abstinence from alcohol drinking, *Neuropsychopharmacology*, **41**, 2062 (2016).
30. Bashkatova V. G., Bogdanova N. G., Nazarova G. A., Alexeeva E. V., Sudakov S. K. The study of the repeated introduction of ethanol in various concentrations on the level of motor activity in rats, *Academic Journal of West Siberia*, **14**, 24 (2018). (In Russian)
31. Kudrin V. S., Nadorova A. V., Narkevich V. B., Kolik L. G. An analysis of the behavioral and neurochemical effects of himantane on the dynamics of the ethanol-induced hyperlocomotor response in DBA/2 mice, *Neurochemical Journal*, **35**, 62 (2018). (In Russian)
32. Shabanov P. D. *Psihofarmakologija (Psychopharmacology)*, 416p. (St. Petersburg: Elbi- StP, 2008). (In Russian)
33. Semke V. Ja., Melnikova T. N., Bohan N. A. Neurobiological mechanisms of alcoholism, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **102** (8), 61 (2002). (In Russian)
34. Shabanov P. D., Lebedev A. A., Pavlenko V. P. Effect of peptides introduced into the central nucleus of amygdala on the hypothalamic self-stimulation in chronically alcoholized rats, *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, **69** (5), 44 (2006). (In Russian)
35. Ogilvie K. M., Rivier C. Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids, *Alcohol. Clin. Exp. Res*, **20** (2), 255 (1996).