Дата публикации: 06.05.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_10
УДК 612.82; 615.065

Publication date: 06.05.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_10
UDC 612.82; 615.065

ИЗМЕНЕНИЕ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИДАЗЕПАМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И СОСТОЯНИЯ ЯИЧНИКОВ У КРЫС

Э.А. Манвелян[1], Н.Г. Беляев[1], Т.И. Джандарова[1], М.Х. Семенова[2]
[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказская государственная академия», г. Черкесск, Россия

Аннотация. Изучено изменение стресс-реактивности в зависимости от пола и функционального состояния яичников у крыс при использовании анксиолитического лекарственного средства гидазепама. В модели многопараметровой оценки поведения установлены зависимые от пола отличия в двигательных и эмоциональных ответных реакциях крыс после введении транквилизатора. Выявлен дозозависимый седативный эффект при введении в дозе 0,4 мг/кг препарата или активирующее при применении в дозе 2 мг/кг влияние и противотревожное действие гидазепама у самцов крыс. Показано развитие у самок седативного и противотревожного эффектов анксиолитика. Противотревожное влияние антистрессорного средства отчетливее у самок животных. Установлено, что после овариоэктомии не снижалась эмоциональная реактивность самок при использовании гидазепама, не проявлялось противотревожное влияние транквилизатора.
Ключевые слова: многопараметровое тестирование, тревожно-фобические реакции, гидазепам, самки, самцы, овариоэктомия.

CHANGES IN STRESS REACTIVITY UNDER THE EFFECT OF HYDAZEPAM DEPENDING ON GENDER AND OVARIAN CONDITION IN RATS

E.A. Manvelyan[1], N.G. Belyaev[1], T.I. Dzhandarova[1], M.Kh. Semenova[2]
[1]North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia
[2]North-Caucasus State Academy, Cherkessk, Russia

Abstract. We studied changes in stress reactivity depending on gender and functional state of ovaries in rats using hydazepam. In the multiparameter behavior estimation model, we registered gender-dependent differences in motor and emotional responses of rats after tranquilizer administration. We also found dose-dependent sedative effect at a dose of 0.4 mg/kg or activating effect at a dose of 2 mg/kg, as well as anti-anxiety effect of hydazepam in male rats. Development of anxiolytic sedative and anti-anxiety effects in females was discovered. The anti-anxiety effect of the anti-stress agent is more distinct in female animals. It was found that after spaying, the emotional reactivity of females did not decrease after hydazepam, and the anti-anxiety effect of the tranquilizer was not manifested.
Keywords: multiparameter testing, phobic anxiety reactions, hydazepam, females, males, spaying.

Введение. Эстрогены влияют на поведение, участвуют в контроле и регулировании психических функций, играют важную роль при нарушениях активности оси «гипоталамус-гипофиз-яичники», а эстрадиол модулирует активность ряда систем медиаторов [1-3]. Вместе с тем, роль яичников в регулировании активности ГАМК-ергической системы, лимбической системы, участие гормонов гонад в патогенезе тревожности, эмоционально-стрессорных нарушений, в формировании действия анксиолитических средств не в полной мере исследована. Указанные данные делают актуальными вопросы поиска новых подходов к исследованию генеза невротических расстройств, а также активности анксиолитиков. В связи с этим, была сформирована

цель исследования: изучить колебания тревожно-фобических реакций в зависимости от пола, функционального состояния яичников у крыс при введении гидазепама.

Методы и организация исследования. Работа выполнена на белых крысах – самцах (n=40), самках (n=48), овариоэктомированных самках (ОЭ, n=40) Wistar (200-220 г), которые содержались в виварии, в стандартных условиях, при свободном доступе к воде и пище. Оценивали изменения тревожно-фобических реакций животных по методике многопараметрового тестирования [4] (табл. 1).

Гидазепам (0,4; 2 мг/кг), физиологический раствор (группам «Контроль») инъецировали интраперитонеально за 30 минут до начала тестирования. Опыты проводились утром (8-10 и вечером (18-20 ч). Кастрация самок проводилась по общепринятой методике. В ходе работы с животными соблюдались международные принципы гуманного обращения с объектами исследования. При статистическом анализе компьютерными программами оценивалась нормальность распределения данных тестом Шапиро-Уилка. Сопоставлялись данные о выраженности вызванных гидазепамом изменений у самок по сравнению с данными самцов, а также с показателями после кастрации (спустя 2 недели). Статистически значимые отличия выявлялись при: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни).

Таблица 1

Методика многопараметрового тестирования

Номер теста	Порядок проведения
I	Спуск с высоты (Step-down test)
II	Переход через отверстие темного бокса
III	Выход из «домика»
IV	Выход из центра «открытого поля»
V	Реакция на смену освещенности: Пячение 1
VI-IX	Реакции на действия руки экспериментатора: VI – Пячение 2; VII – Затаивание; VIII – Вокализация; IX – Прижимание ушей.

Примечание: по результатам каждого теста присуждалось от 0 до 3 баллов. При повышении реактивности животного тест оценивался более высоким баллом. По изменению показателя активности (суммы баллов по тестам 1-4) судили о седативном (рост показателя, ограничение активности) либо активирующем эффекте (снижение индекса, рост активности). По изменению индекса эмоциональной реактивности (балльная сумма тестов 5-9) оценивали противотревожное (уменьшение индекса и реактивности) либо анксиогенное (повышение индекса и реактивности) действие.

Результаты исследования и их обсуждение. Определены особенности изменения тревожно-фобических реакций животных при использовании гидазепама.

У самцов животных после введения гидазепама в меньшей из изученных доз отмечались более редкие переходы в боксе, низкая интенсивность реакции пячения по сравнению с данными группы «Контроль» (рис 1). Противострессорное средство замедляло ответные реакции избегания и ограничивало эмоциональность самцов, оказывая седативное и противотревожное действие.

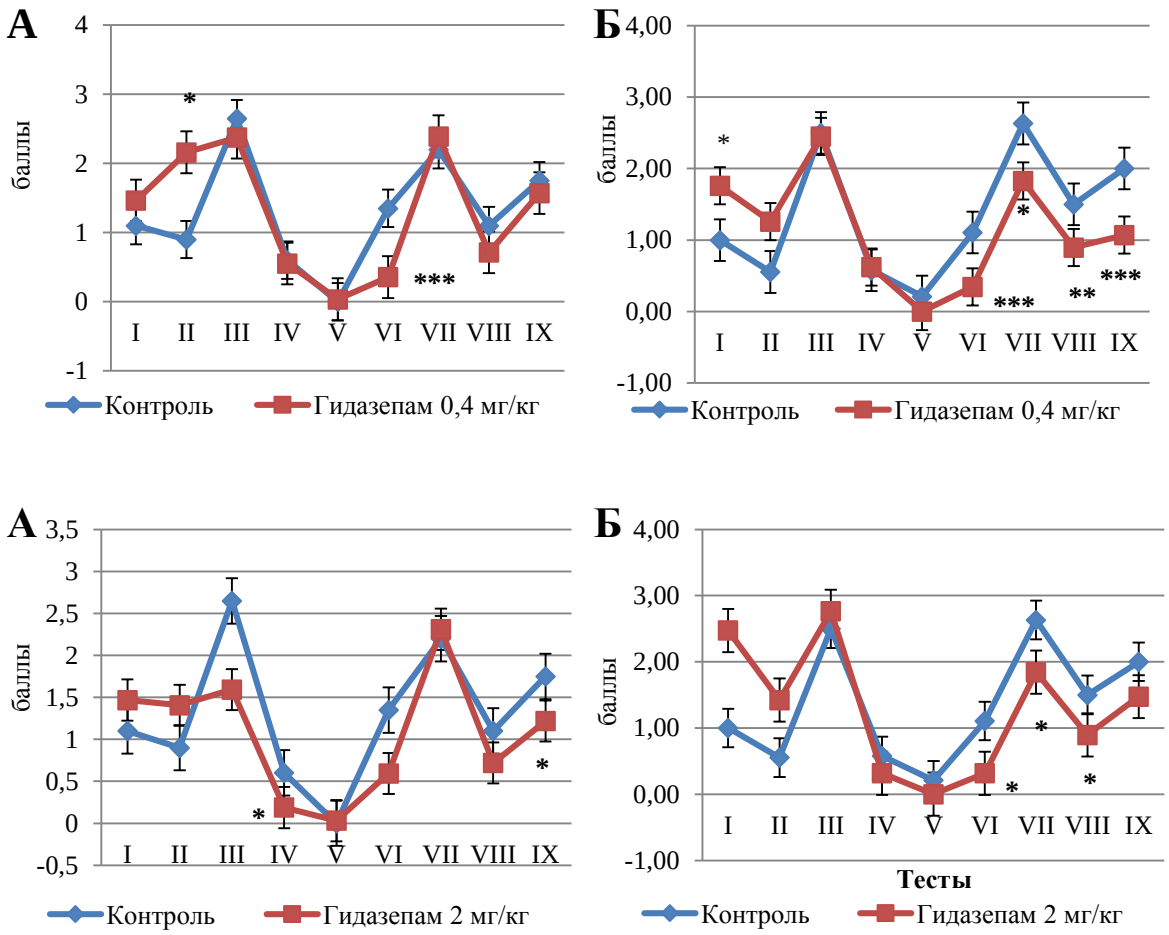


Рис. 1. Изменение выраженности ответных реакций самцов (А) и самок (Б) животных под воздействием гидазепама при многопараметровой оценке тревожно-фобического поведения

Примечание: I – спуск с высоты; II – переходы в боксе; III – выход из «домика»; IV – выход из «центра поля»; V – пячение – 1; VI – пячение – 2; VII – затаивание; VIII – вокализация; IX – прижимание ушей. Отличия статистически значимы при сравнении с данными соответствующих контрольных групп самцов и самок: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$

При использовании большей дозы противострессорного препарата снижалось время выхода самцов из центра открытого поля, редко отмечались реакции прижимания ушей. Под воздействием анксиолитика повышалась моторная активность и ограничивалась эмоциональность, отмечалось активирующее и противотревожное влияние дневного транквилизатора. Таким образом, гидазепам у самцов животных вызывал седацию в дозе 0,4 мг/кг, но повышал двигательную активность в дозе 2 мг/кг, проявлял стабильное противотревожное действие.

Под влиянием меньшей дозы противострессорного препарата у самок замедлялся спуск с высоты, ограничивались частота и выраженность ответных реакций пячения, затаивания, вокализации и прижимания ушей. Анксиолитик снижал активность и эмоциональность у самок животных, вызывая седацию и оказывая противотревожное влияние. При этом противотревожное действие было более выражено по сравнению с эффектом у самцов.

При введении увеличенной дозы гидазепама у самок еще заметнее снижалась выраженность ответных

реакций. Проявлялось отчетливое противотревожное действие препарата, более выраженное, чем у самцов. Важно отметить, что у самок, в отличие от самцов, не регистрировалось активирующего эффекта гидазепама.

После кастрации у самок анксиолитик в меньшей дозе ограничивал выход из центра поля, учащал реакции прижимания ушей (рис. 2). Гидазепам вызывал седацию и проявлял анксиогенный эффект. Противотревожное влияние препарата на фоне кастрации не регистрировалось.

После использования в большей дозе гидазепама самки медленнее отвечали на стимулы, проявлялся седативный эффект транквилизатора, отмечаемое у интактных особей самок, противотревожное влияние не наблюдалось.

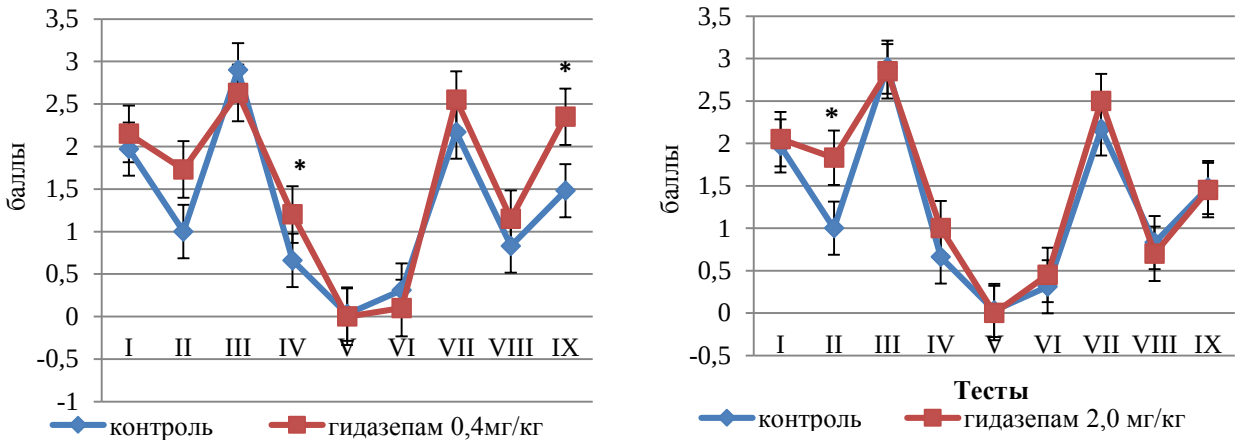


Рис. 2. Изменение интенсивности ответных реакций самок животных после овариоэктомии под воздействием гидазепама при многопараметровой оценке тревожно-фобического статуса

Примечание: группа «Контроль» – самки крыс, получавшие физиологический раствор после кастрации. I – спуск с высоты; II – переходы в боксе; III – выход из «домика»; IV – выход из «центра поля»; V – пячение – 1; VI – пячение – 2; VII – затаивание; VIII – вокализация; IX – прижимание ушей. Отличия статистически значимы при сравнении с данными соответствующих контрольных групп самцов и самок: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$

Таким образом, были выявлены различия в противострессорном влиянии гидазепама. Анксиолитик в меньшей из использованных доз (0,4 мг/кг) вызывал седацию и проявлял противотревожный эффект у крыс. В дозе 2 мг/кг гидазепам вызывал активацию самцов и снижал эмоциональную реактивность, а у самок заметно снижал тревожность. Противотревожная активность транквилизатора была отчетливее у самок животных, активирующее действие не фиксировалось. После овариоэктомии регистрировалось седативное и анксиогенное действие меньшей дозы гидазепама и только седативное влияние большей дозы, противотревожный эффект нивелировался.

Полученные данные о половых отличиях в действии гидазепама согласуются с клиническими наблюдениями о разной скорости формирования эффектов противотревожных средств у женщин и мужчин. Так, при невротических нарушениях пациентам чаще назначались транквилизирующие препараты [5].

Вовлеченность яичниковых стероидов, прежде всего эстрогенов, в формировании эффектов транквилизирующих средств нашла подтверждение в ослаблении противотревожного эффекта гидазепама у самок,

лишенных гонад. Результаты согласуются с данными о сравнительно медленном формировании эффектов лечения у женщин без яичников, страдающих невротическими нарушениями, получавших более интенсивную лекарственную терапию, нежели пациентки с сохраненными гонадами [5].

Выявленная большая интенсивность противотревожного влияния исследованного анксиолитика гидазепама у самок, не самцов, и непроявление эффекта после кастрации, вероятно, может быть связано со стресс-протективными свойствами эстрогенов, усиливающих функции тормозных ГАМК-ергических механизмов [6-8].

Зависимые от пола особенности активности гидазепама, вероятно, могут объясняться как отличиями в психофизиологических показателях женского и мужского организмов, разной активностью систем нейромедиаторов, так и психотропными свойствами яичниковых стероидов, прежде всего, несомненно, эстрогенов [9-10], половыми особенностями фармакодинамики и фармакокинетики препарата (сравнительно более интенсивным метаболизмом ксенобиотиков в мужском организме).

Удаление яичников сопровождается психоэмоциональным дисбалансом, обуславливает особенности течения заболеваний после менопаузы [8], что подтверждает отличия в интенсивности стрессорных нарушений у самок. Кастрация меняет реактивность у самок крыс, что коррелирует с отмечаемыми после ограничения активности яичников дисрегуляции поведения, изменениями в активности нейромедиаторов и нейровегетативных функций, нарушающих адаптивные реакции на различные воздействия [11]. Эстрогены модулируют ГАМК-ергическую и другие системы медиаторов, проявляют анксиолитический эффект при нехватке эстрогенов, что подтверждает участие гормонов гонад в патогенезе тревожности, эмоционально-стрессорных нарушений [6-8].

Заключение. С учетом полученных данных можно заключить, что имеются зависимые от пола отличия в двигательных и эмоциональных ответных реакциях крыс после введении гидазепама при многопараметровой оценке. У самцов проявлялось зависимое от дозы седативное или активирующее действие и стабильный противотревожный эффект дневного транквилизатора гидазепама, у самок – седативный и противотревожный эффекты. При этом противотревожное влияние было отчетливее у самок. После кастрации не снижалась эмоциональная реактивность самок при использовании гидазепама, не проявлялось противотревожное влияние анксиолитика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kundakovic, M. Epigenetic mechanisms underlying sex differences in the brain and behavior / M. Kundakovic, M. Tickerhoof // Trends in Neurosciences. – 2024. – Vol. 47. – № 1. – P. 18-35. DOI: 10.1016/j.tins.2023.09.007.
2. Prokai-Tatrai, K. The impact of 17β-estradiol on the estrogen-deficient female brain: from mechanisms to therapy with hot flushes as target symptoms / K. Prokai-Tatrai, L. Prokai // Frontiers in Neuroendocrinology (Lausanne). – 2024. – № 14. – P. 1310432. DOI: 10.3389/fendo.2023.1310432.
3. Mu, E. Estrogen and psychosis - a review and future directions / E. Mu, C. Gurvich, J. Kulkarni // Archives of Women's Mental Health. – 2024. DOI: 10.1007/s00737-023-01409-x.
4. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В. И. Родина, Н. А. Крупина, Г. Н. Крыжановский, Н. Б. Окнина // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1993. – № 5. – С. 1006-1017. [In English] Rodina V.I., Krupina N.A., Kryzhanovskij G.N., Oknina N.B. Multiparameter method for a comprehensive assessment of anxiety-phobic states in rats. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity,* 1993, no. 5, pp. 1006-1017. (in Russ.)
5. Половые особенности клинического применения сердечно-сосудистых и психотропных лекарственных средств. Монография / Батурин В. А., Манвелян Э. А., Терентьева И. В. [и др.]. – Ставрополь, 2016. – 132 с. [In English] Baturin

V.A., Manvelyan E.A., Terentyeva I.V., Dereva M.V., Stepanyan S.A. Gender characteristics of the clinical use of cardiovascular and psychotropic drugs. Monograph. Stavropol, 2016. 132 p. (in Russ.)
6. Coyoy, A. Metabolism Regulation by Estrogens and Their Receptors in the Central Nervous System Before and After Menopause / A. Coyoy, C. Guerra-Araiza, I. Camacho-Arroyo / Hormone and Metabolic Research. – 2016. – Vol. 48. – № 8. – P. 489-496. DOI: 10.1055/s-0042-110320.
7. Yoest, K. E. Oestradiol influences on dopamine release from the nucleus accumbens shell: sex differences and the role of selective oestradiol receptor subtypes / K. E. Yoest, J. A. Cummings, J. B. Becker // British Journal of Pharmacology. – 2019. – Vol. 176. – № 21. – P. 4136-4148. DOI: 10.1111/bph.14531.
8. Dean, B. The impact of ovariectomy and chronic estrogen treatment on gene expression in the rat cortex: Implications for psychiatric disorders / B. Dean, A. Gogos // Psychoneuroendocrinology. – 2021. – Vol. 127. – P. 105192. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105192.
9. Gogos, A. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? / Gogos A., Ney L. J., Seymour N. [et al] / British Journal of Pharmacology. – 2019. – № 176. – P. 4119-4135. DOI: 10.1111/bph.14584.
10. Dalla, C. Practical solutions for including sex as a biological variable (SABV) in preclinical neuropsychopharmacological research / Dalla C., Jaric I., Pavlidi P. [et al.] // Journal of Neuroscience Methods. – 2024. – № 401. – P. 110003. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2023.110003.
11. The Ovary-Brain Connection / Yousif A., Ebeid A., Kacsoh B. [et al] // Cells. – 2024. – Vol. 13. – № 1. – P. 94. DOI: 10.3390/cells13010094.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Элеонора Аслибековна Манвелян – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и технологии лекарств медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: manveljan@rambler.ru.
Николай Георгиевич Беляев – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии и патологии медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: belyaev_nikolay@mail.ru.
Тамара Исмаиловна Джандарова – доктор биологических наук, заведующий кафедрой анатомии и гистологии медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: tdzhandarova@ncfu.ru.
Мадина Хасановна Семенова – студентка 5 курса, Северо-Кавказская государственная академия, Черкесск, e-mail: madina.semenova.2003@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-5416-7030.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Eleonora A. Manvelyan – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Technology, Faculty of Biomedical Sciences, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: manveljan@rambler.ru.
Nikolay G. Belyaev – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Physiology and Pathology, Faculty of Biomedical Sciences, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: belyaev_nikolay@mail.ru.
Tamara I. Dzhandarova – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Anatomy and Histology, Faculty of Biomedical Sciences, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: tdzhandarova@ncfu.ru.
Madina Kh. Semenova – 5th year Student, North-Caucasus State Academy, Cherkessk, e-mail: madina.semenova.2003@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-5416-7030.

Для цитирования: Изменение стресс-реактивности под влиянием гидазепама в зависимости от пола и состояния яичников у крыс / Э. А. Манвелян, Н. Г. Беляев, Т. И. Джандарова, М. Х. Семенова // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № S1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_10

For citation: Manvelyan E.A., Belyaev N.G., Dzhandarova T.I., Semenova M.Kh. Changes in stress reactivity under the effect of hydazepam depending on gender and ovarian condition in rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. S1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_10