Дата публикации: 06.05.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_11
УДК 612.82; 615.065

Publication date: 06.05.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_11
UDC 612.82; 615.065

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЯИЧНИКОВ У КРЫС

Э.А. Манвелян[1], Н.Г. Беляев[1], М.Г. Водолажская[1], Г.И. Водолажский[1], Д.Д. Джашаккуева[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 интенсивности двигательных нарушений в зависимости от пола и функционального состояния яичников у крыс. Исследование проведено на 88 белых крысах (Wistar, массой 200-220 г): 60 интактных самцах и самках, 28 овариоэктомированных самках. Каталепсия формировалась инъецированием галоперидола в дозе 0,5 мг/кг интраперитонеально. Яичники у самок крыс удалялись по общепринятой методике. В тесте «Галоперидоловая каталепсия» установлены более выраженные индуцированные галоперидолом двигательные нарушения у самок крыс в вечернее время, у самцов животных – в утренние часы. Показано, что овариоэктомия снижает интенсивность двигательных расстройств у самок животных.
Ключевые слова: двигательные нарушения, галоперидоловая каталепсия, самки, самцы, овариоэктомия, состояние после овариоэктомии.

CHANGE IN THE INTENSITY OF MOTOR DISORDERS ACCORDING TO GENDER AND OVARIAN FUNCTIONAL STATUS IN RATS

E.A. Manvelyan[1], N.G. Belyaev[1], M.G. Vodolazhskaya[1], G.I. Vodolazhskij[1], D.D. Dzhashakkueva[2]
[1]North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia
[2]North-Caucasus State Academy, Cherkessk, Russia

Abstract. We studied the change in the intensity of motor disorders depending on gender and functional status of the ovaries in rats. The study included 88 white rats (Wistar, body mass – 200-220 g): 60 intact males and females, 28 spayed females. Catalepsy was formed by injecting haloperidol at a dose of 0.5 mg/kg intraperitoneally. Ovaries in female rats were removed according to a conventional procedure. In the haloperidol catalepsy test, more pronounced haloperidol-induced motor disorders were registered in female rats in the evening, and in male animals in the morning. Spaying has been shown to reduce the intensity of movement disorders in female animals.
Keywords: motor disorders, haloperidol induced catalepsy, females, males, spaying, post-spaying condition.

Введение. Установлено, что половые гормоны осуществляют контроль над развитием, реорганизацией головного мозга [1-2]. Эстрогены при накоплении в ткани мозга воздействуют на синаптическую пластичность, морфологические особенности ряда его структур [3]. Эстрогеновые рецепторы выявлены в миндалине, гиппокампе, гипоталамусе [3-4].

Эстрогены, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, влияют на поведение [5-6], вовлекаются в механизмы формирования аффективных расстройств [8-9]. Нехватка эстрогенов после удаления яичников уменьшает холинергическую модуляцию возбуждающей синаптической передачи в энторинальной коре головного мозга животных [10]. После

беременности, при нехватке эстрогенов, в определенные фазы менструального цикла, при климаксе регистрируются чаще случаи возникновения психических расстройств. Гормонам гонад, мужских и женских, свойственны нейротропные, в том числе и психотропные эффекты, при этом яичниковые стероиды больше участвуют в контроле и регулировании психических функций, аффективного состояния [6, 9, 11]. Вместе с тем, влияние яичниковых гормонов на активность дофаминергической системы, в том числе ретикулярной системы, не в полной мере исследовано. Указанные данные делают актуальными вопросы поиска новых подходов к исследованию как генеза психотических расстройств, так и нежелательных эффектов нейролептиков.

Цель исследования: изучение флуктуации интенсивности двигательных нарушений в зависимости от пола, функционального состояния яичников у крыс.

Методы и организация исследования. Работа выполнена на белых крысах – самцах и самках Wistar массой 200-220 г (n=88), которые содержались в стандартных условиях вивария, при свободном доступе к пище и воде.

Каталепсия формировалась инъецированием галоперидола (0,5 мг/кг) интраперитонеально за час до тестирования. Фиксировалось время удержания животного (с) в «позе лектора»: 1-й и 2-й латентный период времени (ЛП), за которое особь убирала, соответственно, одну и вторую лапу с опоры. Проводилось 10 определений у каждого животного. Опыты проводились в 8-10 и 18-20 ч. Яичники удалялись по общепринятой методике. В ходе работы с животными соблюдались международные принципы гуманного обращения с объектами исследования.

Статистически результаты анализировались компьютерными программами с оценкой нормальности распределения данных тестом Шапиро-Уилка. Сопоставлялись данные о выраженности вызванных галоперидолом моторных нарушений у самок по сравнению с данными самцов, также в разные сроки после удаления гонад. Статистически значимые отличия выявлялись при: * – p≤0,05; ** – p≤0,01; *** – p≤0,001 (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение. Определены особенности в развитии двигательных нарушений при использовании галоперидола: моторные расстройства у самцов более выражены утром, у самок – вечером (рис. 1).

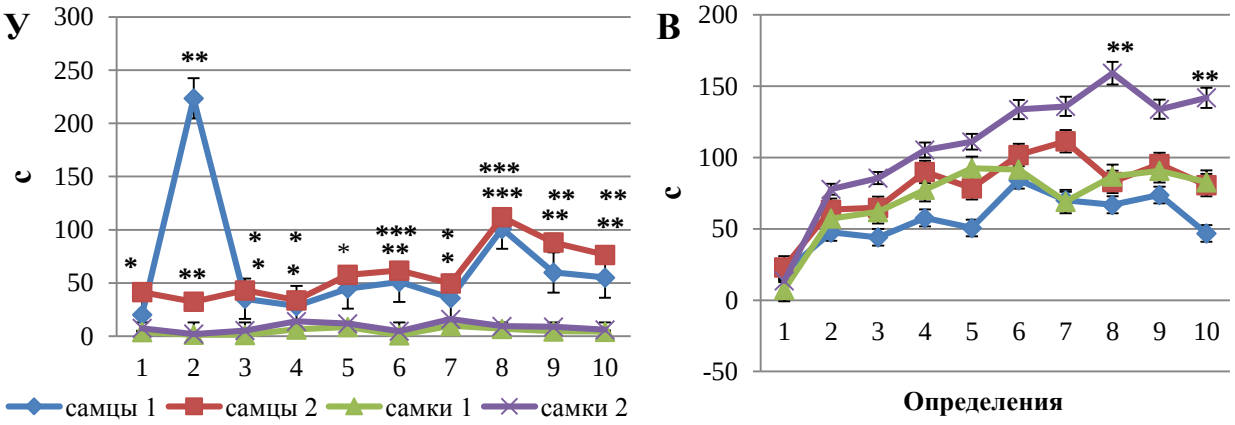


Рис. 1. Интенсивность индуцированных галоперидолом двигательных нарушений у самок и самцов крыс

Примечания: У – утреннее время; В – вечернее время; 1, 2 – определения первое и второе. Число особей в группах самцов: n=10, самок: n=20. Отличия статистически значимы при сравнении данных самок с данными соответствующих групп самцов: * – p≤0,05; ** – p≤0,01; *** – p≤0,001

После удаления гонад (через 2 недели) у самок заметно ослаблялись двигательные нарушения, индуцированные каталептогеном (рис. 2). При введении нейролептика у особей без гонад утром моторные расстройства отмечались не у всех особей. Вечером у овариоэктомированных животных каталепсия практически не регистрировалась.

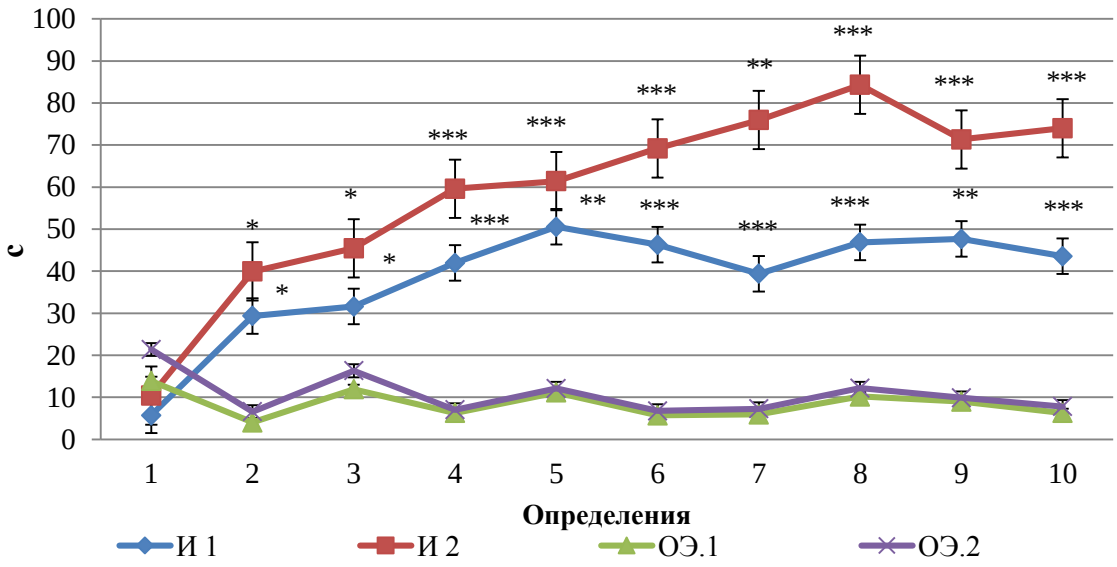


Рис. 2. Ослабление интенсивности индуцированных галоперидолом двигательных нарушений у самок после кастрации по сравнению с показателями интактных самок

Примечания: число особей в группах интактных (И): n=40, овариоэктомированных (ОЭ) самок: n=28. 1, 2 – определения первое и второе. Отличия статистически значимы при сравнении с данными соответствующих групп интактных самок: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$

Таким образом, были выявлены различия в нейротропном влиянии нейролептика галоперидола, а именно в формировании двигательных нарушений у самок и самцов крыс, а также у самок крыс после гонадэктомии.

Наличие в женском организме периодических флюктуаций гормонального статуса в виде овариально-менструального (эстрального) цикла, колебания плазменной концентрации эстрогенов, прогестинов и гонадотропинов на протяжении цикла отражается на физиологической ответной реакции. У овариальных эстрогенов показаны дофаминоблокирующие свойства, аналогичная активность лежит в основе специфического эффекта нейролептиков, этим обосновывается их синергичное с гормонами действие на психику [4, 12, 13]. Суточные колебания интенсивности ответа при формировании двигательных расстройств могут быть обусловлены отличиями в хронестезии и хронэргии каталептогена в мужском и женском организмах; циркадианными особенностями аффинитета дофаминовых рецепторов, плотности связывания в стриатуме, активности ряда энзимов метаболизма в печени, детерминированной уровнем половых стероидов [14].

Выявленное ослабление после овариоэктомии нейротропного влияния галоперидола у самок согласуется с наблюдениями других авторов, показавших посткастрационное снижение эффектов угнетающих лекарственных средств [15].

Биологические особенности женского и мужского организмов создают условия для ответной физиологической реакции

организма у особей разного пола, зависимой от особенностей активности нейромедиаторных систем, психотропных свойств половых стероидов [16]. Колебания в женском организме в течение овариального цикла уровня гормонов, концентрации эстрогенов, прогестинов, гонадотропинов [17], отражаются на физиологическом ответе.

Нейрохимические половые различия касаются и дофаминенергических механизмов мозга. Дофаминоблокирующая активность эстрогенов, возможно, определяет и ряд отличий в клинической картине шизофренических нарушений, эффективности нейролептиков у мужчин и женщин [18].

Ограничение активности яичников, сопровождаемое нейровегетативным, психоэмоциональным дисбалансом, обуславливает особенности течения заболеваний после менопаузы [15], что подтверждает отличия в интенсивности двигательных нарушений у самок без яичников. Эстрогены в течение жизни играют важную роль при нарушениях активности гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, в контроле синтеза и кругооборота нейромедиаторов. Эстрадиол модулирует дофаминергическую и другие системы медиаторов, проявляет нейропротекторный эффект при нехватке эстрогенов, что подтверждает участие половых гормонов в патогенезе аффективных состояний, биполярных расстройств, когнитивных и других нарушений [3, 15, 18].

Заключение. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что двигательные нарушения, индуцированные галоперидолом, более выражены у самок крыс, нежели у самцов. Кастрация существенно снижает интенсивность двигательных расстройств при введении галоперидола у самок крыс.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gegenhuber, B. Signatures of sex: Sex differences in gene expression in the vertebrate brain / B. Gegenhuber, J. Tollkuhn // Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. e348. DOI: 10.1002/wdev.348.
2. Sex and Brain: The Role of Sex Chromosomes and Hormones in Brain Development and Parkinson's Disease / F. Terrin, A. Tesoriere, N. Plotegher, L. Dalla Valle // Cells. – 2023. – Vol. 12. – № 11. – P. 1486. DOI: 10.3390/cells12111486.
3. 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.
4. The role of hippocampal estradiol in synaptic plasticity and memory: A systematic review / Finney C. A., Shvetcov A., Westbrook R. F. [et al] //Frontiers in Neuroendocrinology. – 2020. – № 56. – P. 100818. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100818.
5. 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.
6. Wu, M. Deciphering the Influence of Estradiol and Estrogen Receptors on Cognitive Function: A Bibliometric Analysis and Emerging Research Trends / M. Wu, S. Lou // Medical Science Monitor. – 2023. – № 29. – P. e939676. DOI: 10.12659/MSM.939676.
7. Morssinkhof, M. W. L. Influence of sex hormone use on sleep architecture in a transgender cohort / Morssinkhof M. W. L., van der Werf Y. D., van den Heuvel O. A. [et al] // Sleep. – 2023. – Vol. 46. – № 11. – P. zsad249. DOI: 10.1093/sleep/zsad249.
8. Raghavan, N. S. Prepubertal Ovariectomy Exaggerates Adult Affective Behaviors and Alters the Hippocampal Transcriptome in a Genetic Rat Model of Depression / N. S. Raghavan, H. Chen, M. Schipma // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. – № 8. – P. 373. DOI: 10.3389/fendo.2017.00373.
9. 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.
10. Ovariectomy reduces cholinergic modulation of excitatory synaptic transmission in the rat entorhinal cortex / Batallán Burrowes A. A., Olajide O. J., Iasenza I. A. [et al] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17. – № 8. – P. e0271131. DOI: 10.1371/journal.pone.0271131.

11. 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.
12. Taxier, L. R. Oestradiol as a neuromodulator of learning and memory / L. R. Taxier, K. S. Gross, K. M. Frick // Nature Reviews Neuroscience. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 535-550. DOI: 10.1038/s41583-020-0362-7.
13. Brand, B. A. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities / B. A. Brand, J. N. de Boer, I. E. C. Sommer / Current Opinion in Psychiatry. – 2021. – Vol. 34. – № 3. – P. 228-237. DOI: 10.1097/YCO.0000000000-000699.
14. Sex Differences in Dopamine Receptors and Relevance to Neuropsychiatric Disorders / O. O. F Williams, M. Coppolino, S. R. George, M. L. Perreault // Brain Sciences. – 2021. – Vol. 11. – № 9. – P. 1199. DOI: 10.3390/brainsci11091199.
15. 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.
16. Practical solutions for including sex as a biological variable (SABV) in preclinical neuropsychopharmacological research / Dalla C., Jaric I., Pavlidi P. [et al] // J Neurosci Methods. – 2024. – № 401. – P. 110003. DOI: 10.1016/j.jneumeth.-2023.110003.
17. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? / Gogos A., L. Ney J., Seymour N. [et al] / British Journal of Pharmacology. – 2019. – № 176. – P. 4119-4135. DOI: 10.1111/bph.14584.
18. 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 // Br J Pharmacol. – 2019. – Vol. 176. – № 21. – P. 4136-4148. DOI: 10.1111/bph.14531.

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.
Маргарита Геннадьевна Водолажская – доктор биологических наук, профессор кафедры коррекционной психологии и педагогики психолого-педагогического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: mvodolazhskaia@ncfu.ru.
Герман Игоревич Водолажский – доктор биологических наук, профессор кафедры физической культуры факультета физической культуры и спорта, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, e-mail: german.vodolazhskij@yandex.ru.
Диана Далхатовна Джашаккуева – старший преподаватель кафедры «Педиатрия», Северо-Кавказская государственная академия, Черкесск, e-mail: diana26mail.ru@mail.ru.

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.
German I. Vodolazhskij – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Physical Culture, Faculty of Physical Culture and Sports, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: german.vodolazhskij@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9859-4553.
Margarita G. Vodolazhskaya – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Special Psychology and Pedagogy, North-Caucasus Federal University, Stavropol, e-mail: domabiomed@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3934-6733.

Diana D. Dzhashakkueva – Senior Lecturer, Department of Pediatrics, North-Caucasus State Academy, Cherkessk, e-mail: diana26mail.ru@mail.ru.

Для цитирования: Изменение интенсивности двигательных нарушений в зависимости от пола и функционального состояния яичников у крыс / Манвелян Э. А., Беляев Н. Г., Водолажская М. Г. [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № S1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_11

For citation: Manvelyan E.A., Belyaev N.G., Vodolazhskaya M.G., Vodolazhskij G.I., Dzhashakkueva D.D. Change in the intensity of motor disorders according to gender and ovarian functional status in rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. S1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_S1_11