

© Федотова Ю.О., 2017
УДК 612.82+615.21+615.357.631

Федотова Ю.О.

Блокада D₁-типа дофаминовых рецепторов корректирует воспроизведение рефлекса пассивного избегания у гонадэктомированных самцов крыс

ФГБНУ «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, 199034, г. Санкт-Петербург, Россия, наб. Макарова, д. 6
ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223, г. Санкт-Петербург, Россия, пр. М. Тореза, д. 44

Цель исследования — изучение роли D₁-типа дофаминовых рецепторов в избежательном поведении самцов крыс в условиях дисбаланса андрогенов. **Методика.** Работа выполнена на 180 белых самцах крыс Вистар массой 180—200 г. Гонадэктомию у самцов крыс проводили согласно общепринятой методике. Через 2 нед. после операции выполняли все поведенческие тесты. Эксперименты проводили на интактных, гонадэктомированных (ГЭ) самцах и ГЭ самцах крыс, получивших низкую дозу тестостерона пропионата. Влияние 2-недельного введения агониста D₁-типа дофаминовых рецепторов — SKF-38393 (0,1 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и антагониста D₁-типа дофаминовых рецепторов — SCH-23390 (0,1 мг/кг, внутривнутрибрюшинно), а также комбинации этих веществ с низкой дозой тестостерона пропионата (0,5 мг/кг, подкожно) в течение 14 сут. на поведенческие процессы оценивалось на моделях условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и в тесте «открытое поле». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием дисперсионного анализа one-way ANOVA test с последующим Newman-Keuls post-hoc тестом. **Результаты.** Установлено, что SCH-23390 в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата полностью восстанавливает воспроизведение УРПИ у ГЭ крыс. При этом на фоне введения SCH-23390 в сочетании с тестостероном пропионатом у ГЭ самцов наблюдалось увеличение исследовательской активности и представленности груминга в тесте «открытое поле». Напротив, SKF-38393, введенный изолированно или в комбинации с тестостероном пропионатом, еще в большей степени нарушал воспроизведение УРПИ и не влиял на поведение в тесте «открытое поле» у ГЭ крыс. **Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что 2-недельное введение SKF-38393 выражено нарушает способность ГЭ самцов к формированию рефлекса пассивного избегания, а при его сочетанном введении с тестостероном пропионатом наблюдается блокирование позитивного эффекта гормонального препарата на пассивное обучение. Введение SCH-23390 существенно улучшало воспроизведение рефлекса пассивного избегания при дефиците андрогенов у самцов крыс. При этом комбинированное введение SCH-23390 и тестостерона пропионата полностью корректировало пассивное обучение у ГЭ крыс.

Ключевые слова: SKF-38393; SCH-23390; D₁-дофаминовые рецепторы; обучение; поведение; андрогены; гонадэктомия.

Для цитирования: Федотова Ю.О. Блокада D₁-типа дофаминовых рецепторов корректирует воспроизведение рефлекса пассивного избегания гонадэктомированных самцов крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 13—20.

Для корреспонденции: Федотова Юлия Олеговна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. нейроэндокринологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН; вед. науч. сотр. лаб. сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, e-mail: julia.fedotova@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена частично при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (грант № 14-04-00795 «Изучение роли пренатального стресса в предрасположенности к развитию тревожно-депрессивных расстройств при дисбалансе андрогенов, поиск путей фармакокоррекции»).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.03.2016

Fedotova J.O.

Blockade of D₁-type dopaminergic receptors corrects passive avoidance performance in gonadectomized male rats

FSBI Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Academy of Sciences, Laboratory of Neuroendocrinology,
6, Emb. Makarova, St. Petersburg, 199034, Russia
FSBI Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov, Academy of Sciences,
44, Tores Pr., St. Petersburg, 194223, Russia

The purpose of the present work was to devote the comparative analysis of agonist and antagonists of D₁-dopaminergic receptors effects on passive avoidance learning in male rats with imbalance of androgens. **Methods.** Experiments were carried out on albino male rats of Wistar line (n = 180, 180—200 g). Gonadectomy of male rats was performed using standard method. Two weeks following surgery all behavioral tests were conducted. Experiments were made on intact, gonadectomized (GDX) and GDX male rats treated with low dose of testosterone propionate. The effects for chronic administration of agonist of D₁-type dopaminergic receptors — SKF-38393 (0,1 mg/kg, i.p.) and antagonist of D₁-type dopaminergic receptors — SCH-23390 (0,1 mg/kg, i.p.), as well as its combination with low dose of testosterone propionate (0,5 mg/kg, s.c.) during 14 days on behavioral processes were tested in the passive avoidance paradigm and the «open field» test. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA test followed by Newman-Keuls post-hoc test. **Results.** Co-administration of SCH-23390 with low dose of testosterone propionate completely restored impaired passive avoidance performance in GDX males. Moreover, GDX rats treated with SCH-23390 plus low dose of testosterone propionate demonstrated increased exploratory and grooming behavior in the «open field» test. Both SKF-38393 alone and in combination with low dose of testosterone propionate markedly impaired passive avoidance learning and failed to modify behavior in the «open field» test in GDX rats. **Conclusion.** The results of the present study suggest that chronic treatment with SKF-38393 (stimulation of D₁-type dopaminergic receptors) significantly impairs capability of GDX rats to formation of passive avoidance performance. Moreover, its combination with testosterone propionate resulted in blockade of positive effect for testosterone propionate on passive avoidance learning. Chronic administration of SCH-23390 (blockade of D₁-type dopaminergic receptors) markedly improves passive avoidance performance in GDX rats. Also, the combined treatment with SCH-23390 and testosterone propionate completely corrects passive avoidance learning in GDX male rats.

Keywords: SKF-38393; SCH-23390; D₁-dopaminergic receptor; learning; behavior; androgens; gonadectomy.

For citation: Fedotova J.O. Blockade of D₁-type dopaminergic receptors corrects passive avoidance performance in gonadectomized male rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(1): 13—20. (in Russ.).

For correspondence: Julia O. Fedotova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher FSBI Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Academy of Sciences, Laboratory of Neuroendocrinology, 6, Emb. Makarova, St. Petersburg, 199034, Russian Federation and Leading Researcher FSBI Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov, Academy of Sciences, 44, Tores Pr., St. Petersburg, 194223, Russian Federation, e-mail: julia.fedotova@mail.ru

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Acknowledgments. This work was partly supported by Russian Foundation For Basic Research (grant № 14-04-00795 «The role of prenatal stress in the mechanisms for development of affective-related disorders at imbalance of androgens, search of pharmacocorrection ways»).

Information about authors:

Fedotova J.O., <http://orcid.org/0000-0002-3117-9299>

Received 24.03.2016

Введение

В настоящее время, несомненна роль половых стероидов как нейромодулирующих и нейропротекторных факторов, принимающих непосредственное участие в механизмах обучения и памяти [1—3]. Данные литературы указывают на высокую плотность рецепторов к андрогенам в структурах головного мозга, вовлеченных в реализацию поведенческих и условнорефлекторных процессов — в гиппокампе, миндалине, гипоталамусе и неокортексе [4—6]. Кроме того, функциональная активность гипофизарно-гонадной системы наиболее тесно связана с активностью дофаминергической нейромедиаторной системы головного мозга, играющей важную роль в механизмах высшей нервной деятельности [1, 7]. Доказано тесное взаимодействие и взаимное влияние гипофизарно-гонадной гормональной и дофаминергической нейромедиаторной систем. Причем, дофаминергическая система головного мозга так-

же играет одну из ведущих ролей в механизмах высшей нервной деятельности [1, 8]. На основе различия в сигнальных системах дофаминовых рецепторов их принято разделять на два семейства: D₁- и D₂-семейства рецепторов [1]. Так, D₁- и D₅-дофаминовые рецепторы относятся к D₁-семейству рецепторов [7, 8]. Рецепторы D₁-семейства ассоциированы с G_s белком, посредством которого происходит активация аденилатциклазы. Эти рецепторы усиливают внутриклеточные метаболитные реакции через увеличение концентрации цАМФ в клетке [1, 7].

D₁-типы дофаминовых рецепторов имеют практически сходную с андрогеновыми рецепторами локализацию в структурах головного мозга [1, 8]. С другой стороны, хорошо известно, что снижение оптимального уровня андрогенов приводит к серьезным изменениям психоэмоционального и когнитивного статуса мужчин [4, 9]. При этом, доказано, что уровень анд-

рогенов оказывает существенное влияние на кругооборот дофамина в гиппокампе, гипоталамусе и миндалине, а также на характер экспрессии генов D_1 -дофаминовых рецепторов в этих структурах головного мозга [9, 10]. Вместе с тем, данные о действии андрогенов на дофаминергическую передачу в головном мозге во многом противоречивы.

Цель работы — изучение роли D_1 -типа дофаминовых рецепторов в избегательном поведении самцов крыс в условиях дисбаланса андрогенов.

Методика

Работа выполнена на 180 белых самцах крыс Вистар в возрасте 3—4 мес., массой 180—200 г, из питомника «Раполово». Животных содержали в виварии в условиях 24-часового фоторежима (12 ч день : 12 ч ночь, включение света в 7:00), контролируемой температуры ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) и влажности ($65 \pm 10\%$) воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм). Для содержания животных использовали пластмассовые клетки (47 x 35 x 17 см) с проволочной металлической крышкой и подстилкой из опилок лиственных пород.

Все исследования проводили в первой половине дня (10:00—13:00). В работе соблюдались правила лабораторной практики Российской Федерации, утвержденные приказом Министерства Здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г. и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU of 22 September 2010.

Удаление семенников (гонадектомия) у крыс проводили согласно общепринятой методике [11]. Через 2 нед. после операции выполняли поведенческие тесты.

Все фармакологические лиганды D_1 -типа дофаминовых рецепторов были получены из компании Сигма (США). В качестве агониста D_1 -дофаминовых рецепторов использовали SKF-38393 (0,1 мг/кг, внутривенно), в качестве антагониста D_1 -дофаминовых рецепторов — SCH-23390 (0,1 мг/кг, внутривенно), тестостерона пропионат вводился в дозе 0,5 мг/кг, подкожно. Все используемые лиганды D_1 -типа дофаминовых рецепторов растворяли в физиологическом растворе и вводили в объеме 0,1 мл на крысу массой 200 г. Тестостерона пропионат растворяли в стерильном кунжутном масле и также вводили в объеме 0,1 мл на крысу массой 200 г. Выбор дозы тестостерона пропионата обусловлен экспериментальными исследованиями, установившими эффективность используемой дозы тестостерона пропионата в адекватной коррекции эмоционального и гормонального статуса гонадектомированных (ГЭ) самцов

крыс. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество растворителя. Введение фармакологических веществ осуществляли ежедневно 1 раз в сут. в течение 14 сут. до начала тестирования.

Для выполнения поведенческих тестов крыс случайным образом разделяли на 9 групп по 10 особей в каждой: 1-й группе (контрольные интактные самцы) вводили физиологический раствор (контроль), 2-я группа (интактные самцы) получали SKF-38393, 3-я группа (интактные самцы) получали SCH-23390, 4-я группа — контрольные ГЭ самцы, получавшие физиологический раствор, 5-я группа — ГЭ самцы, получавшие тестостерона пропионат, 6-я группа — ГЭ самцы, получавшие SKF-38393, 7-я группа — ГЭ самцы, получавшие SCH-23390, 8-я группа — ГЭ самцы, получавшие SKF-38393 в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата, 9-я группа — ГЭ самцы, получавшие SCH-23390 в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата.

Всех животных за неделю до проведения поведенческих тестов ежедневно брали в руки с целью адаптации к экспериментатору.

Сохранение следа памяти оценивали по условному рефлексу пассивного избегания (УРПИ) [12]. УРПИ вырабатывали на основе однократного электрокожного подкрепления в установке, состоящей из двух камер — большой (освещенной) и малой (темной) с электрифицированным полом, сообщающихся между собой круглым отверстием. При обучении крысу помещали на 3 мин в середину освещенной камеры хвостом к отверстию в темную камеру. Животное исследовало камеру, находило отверстие в темную камеру и проникало в нее. Вследствие своих биологических особенностей (врожденное предпочтение темных участков пространства у грызунов) крыса предпочитала находиться в темном помещении, где проводила приблизительно 2/3 времени. Регистрировали латентный период захождения животного в темную камеру. В конце 3-й мин на электродный пол темной камеры подавали электрический ток (50 Гц, 6 мА), заставлявший крысу перебежать в освещенную камеру, откуда ее затем удаляли. У такого животного считали, что условный рефлекс пассивного избегания выработан. Воспроизведение УРПИ определяли через 24 ч. Для этого крысу помещали в установку на 3 мин. Регистрировали тот же параметр, что и при обучении. «Незахождение» в темную камеру рассматривали как воспроизведение навыка пассивного избегания, а укорочение времени нахождения в освещенной камере — как амнезию навыка.

Поведение животных оценивали в тесте «открытое поле» [13]. «Открытое поле» представляло собой квадратную площадку размером 80 x 80 см и боко-

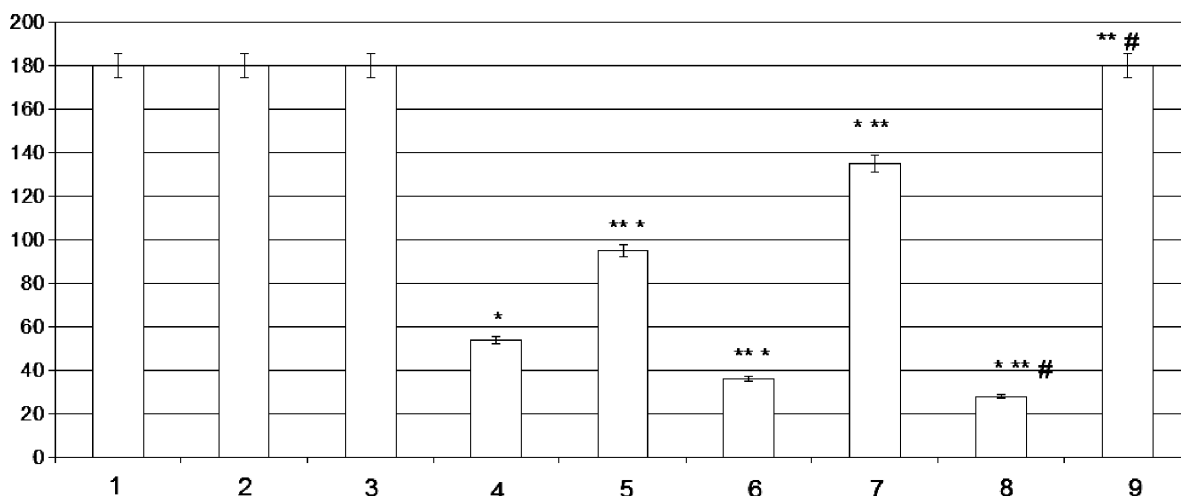
выми стенками высотой 36 см. Пол площадки был разделен на 16 равных квадратов размером 19,5 x 19,5 см. Площадка равномерно освещалась источником света. Животное помещали в центр «открытого поля» на 3 мин. Контроль изменений в поведении животного осуществлялся автоматически с помощью программно-аппаратного комплекса «Биологическая установка «открытое поле» (Государственный Электронно-Технический Университет им. Д.И. Ульянова, Санкт-Петербург). Регистрировали следующие параметры: двигательную горизонтальную активность («перемещение») и двигательную вертикальную активность («вставание»); исследовательскую активность (исследование крысой круглых сквозных отверстий, расположенных в полу); груминговые реакции (вычесывание, вылизывание, умывание и др.); эмоциональные реакции (дефекация).

Статистическую обработку данных проводили с использованием дисперсионного анализа one-way ANOVA test с последующим Newman-Keuls post-hoc тестом с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Различия между значениями при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

На модели УРПИ было установлено, что у ГЭ самцов отмечалось статистически значимое нарушение процесса воспроизведения УРПИ через 24 ч по-

сле предварительного обучения по сравнению с группой контрольных интактных крыс самцов (см. рисунок). Двухнедельное введение низкой дозы тестостерона пропионата ГЭ самцам заметно улучшало процесс воспроизведения УРПИ по сравнению с контрольными ГЭ самцами (рисунок). Введение агониста D₁-типа дофаминовых рецепторов — SKF-38393 или агониста D₁-типа дофаминовых рецепторов — SCH-23390 существенно не изменяло показатели воспроизведения УРПИ по сравнению с группой контрольных интактных самцов (рисунок). В то же время на фоне введения SKF-38393 у ГЭ самцов имело место существенное ухудшение процесса воспроизведения УРПИ по сравнению с ГЭ самцами, получавшими растворитель и контрольными крысами, что выражалось в статистически значимом снижении латентного периода незахождения животного в темную камеру через 24 ч после обучения (рисунок). Кроме того, необходимо отметить, что при введении SKF-38393 в сочетании с низкой дозой тестостерона пропионата происходило блокирование позитивного эффекта гормонального препарата на воспроизведение УРПИ у ГЭ самцов. С другой стороны, на фоне продолжительного введения SCH-23390 у ГЭ самцов наблюдалось значительное улучшение способности животных к воспроизведению УРПИ, что выражалось в статистически значимом увеличении латентного периода незахождения животного в темную камеру через 24 ч после обучения (рисунок). При этом,



Влияние SKF-38393 и SCH-23390, введенных изолированно или в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата, на воспроизведение УРПИ гонадэктомированных самцов крыс.

Ось X — группы животных, Ось Y — латентный период, с. Группы животных: 1-я гр. — контрольные интактные самцы, получавшие физиологический раствор (контроль), 2-я гр. — интактные самцы, получавшие SKF-38393, 3-я гр. — интактные самцы, получавшие SCH-23390, 4-я гр. — контрольные ГЭ самцы, получавшие физиологический раствор, 5-я гр. — ГЭ самцы, получавшие тестостерона пропионат, 6-я гр. — ГЭ самцы, получавшие SKF-38393, 7-я гр. — ГЭ самцы, получавшие SCH-23390, 8-я гр. — ГЭ самцы, получавшие SKF-38393 в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата, 9-я гр. — ГЭ самцы, получавшие SCH-23390 в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата. * — $p < 0,05$, статистически значимые отличия от контрольных интактных самцов, ** — $p < 0,05$, статистически значимые отличия от ГЭ самцов, # — $p < 0,05$, статистически значимые отличия от ГЭ самцов, получавших низкую дозу тестостерона пропионата. Данные представлены в виде $M \pm m$, количество животных в группах — $n = 10$.

на фоне применения SCH-23390 в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата проявлялось кумулятивное позитивное действие обоих веществ на процесс пассивного обучения, т.е. наблюдалось полное восстановление процесса воспроизведения УРПИ до показателей, регистрируемых в группе контрольных интактных самцов.

В тесте «открытое поле» было выявлено, что продолжительное введение SKF-38393 интактным самцам статистически значимо снижало горизонтальную двигательную активность и повышало представленность груминга по сравнению с контрольной группой крыс (см. таблицу). На фоне введения SCH-23390 у интактных самцов отмечалось сходное уменьшение показателя горизонтальной двигательной активности, как и в случае использования SKF-38393, при параллельном существенном снижении представленности груминга и угнетении эмоционального компонента поведения по сравнению с контрольной группой крыс (таблица). Экспериментальный дефицит андрогенов, обусловленный удалением гонад, значимо не изменял структуру поведения животных в тесте «открытое поле» по сравнению с контрольной группой интактных крыс (таблица). На фоне введения тестостерона пропионата ГЭ самцам также не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в показателях поведенческих реакции по сравнению с ГЭ самцами и контрольными интактными крысами. Продолжительное введение SCH-23390 изолированно или в сочетании с низкой дозой тестостерона пропионата не меняло общий характер поведения ГЭ самцов по сравнению с контрольными интактными и ГЭ самцами (таблица).

В условиях введения SKF-38393 одного или в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата отмечалось значимое увеличение представленности груминга и исследовательской активности по сравнению с контрольными группами интактных и ГЭ крыс, а также с группой ГЭ самцов, получавших только тестостерона пропионат (таблица). Необходимо отметить, что у группы ГЭ животных, получавших комбинированное введение SKF-38393 и тестостерона пропионата, поведенческие реакции заметно отличались от ГЭ крыс, получавших только тестостерона пропионат. Подобный факт, позволяет говорить о том, что в условиях дефицита андрогенов, независимо от наличия или отсутствия экзогенного введения гормонального препарата, реализуется только поведенческий эффект агониста D₁-типа дофаминовых рецепторов в тесте «открытое поле».

Результаты исследования свидетельствуют о том, что на поведенческие ответы селективного агониста или антагониста D₁-подтипа рецепторов влияют гормональные сдвиги, происходящие у самцов крыс как после гонадэктомии, так и в условиях экзогенного введения тестостерона пропионата. Полученные результаты указывают на то, что уровень андрогенов в организме может играть триггерную роль в поведенческих изменениях, связанных с дофаминергической системой головного мозга. Можно также говорить о том, что как стимуляция, так и блокада D₁-типа дофаминовых рецепторов разнонаправленно влияют на динамику воспроизведения рефлекса пассивного избегания в условиях дефицита андрогенов. Кроме того, результаты доказывают, что препараты, влияю-

Таблица

Влияние SKF-38393 и SCH-23390, введенных изолированно или в комбинации с низкой дозой тестостерона пропионата, на поведение гонадэктомированных самцов крыс в тесте «открытое поле»

Группы животных	Двигательная активность		Исследовательская активность	Эмоциональность	
	Перемещение	Вставание		Груминг	Дефекация
Интактные самцы (контроль)	65,6 ± 2,8	10,1 ± 1,2	3,0 ± 0,6	2,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Интактные самцы + SKF-38393	26,6 ± 0,9*	8,0 ± 0,5	2,8 ± 0,8	6,6 ± 0,7*	1,4 ± 0,4
Интактные самцы + SCH-23390	25,8 ± 1,7*	7,7 ± 1,1	2,4 ± 0,5	0,6 ± 0,2*	0
ГЭ самцы	58,4 ± 2,4	12,2 ± 2,0	4,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	1,0 ± 0,2
ГЭ самцы + тестостерона пропионат	57,1 ± 2,6	10,9 ± 2,2	3,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2
ГЭ самцы + SKF-38393	62,4 ± 2,4	12,8 ± 2,0	6,7 ± 0,4* **	5,9 ± 0,2* **	1,2 ± 0,2
ГЭ самцы + SCH-23390	55,9 ± 2,6	13,2 ± 1,4	2,8 ± 0,2	2,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2
ГЭ самцы + SKF-38393 + тестостерона пропионат	67,8 ± 2,4	15,1 ± 1,2	7,4 ± 0,8* ** #	7,2 ± 0,2* ** #	0,8 ± 0,2
ГЭ самцы + SCH-23390 + тестостерона пропионат	59,4 ± 2,8	11,3 ± 2,0	3,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2	1,0 ± 0,2

Примечание. * — p<0,05, статистически значимое отличие от контрольных интактных самцов; ** — p<0,05, статистически значимое отличие от ГЭ самцов; # — p<0,05, статистически значимое отличие от ГЭ самцов, получавших низкую дозу тестостерона пропионата. Данные представлены в виде M ± m, количество животных в группах — 10 (n = 10).

щие на дофаминергическую нейротрансдукцию, модулируют не только тревожность, но и поведенческие процессы у самцов с разным гормональным статусом.

Модель УРПИ показала, что у ГЭ самцов воспроизведение этого рефлекса не происходит, тогда как введение низкой дозы тестостерона пропионата приводит к частичному улучшению выработки УРПИ. Полученные результаты согласуются с данными литературы о снижении способности к выработке условных рефлексов на различных моделях обучения у самцов крыс с низким уровнем андрогенов в организме, а также с тем, что повышение уровня тестостерона в организме у самцов крыс облегчает процесс консолидации и воспроизведение следа из долговременной памяти [8, 9, 14]. При этом следует отметить, что тестостерон проявляет свой позитивный эффект только на когнитивный статус ГЭ самцов крыс, при этом не изменяя характер поведенческих реакций у этих крыс. Данные литературы о влиянии как гонадэктомии, так и экзогенного введения тестостерона пропионата во многом противоречивы и неоднозначны, вследствие использования разных линий крыс, продолжительности введения и используемых доз гормонального препарата [2, 14].

Как показывает анализ результатов, полученных на модели УРПИ, продолжительное введение агониста и антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов интактным самцам не меняло показатели воспроизведения УРПИ. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация или блокада центральных D_1 -типа дофаминовых рецепторов не влияет на процессы формирования и воспроизведения рефлекса пассивного избегания в условиях естественного гормонального статуса самцов.

Совершенно иная картина наблюдалась при стимуляции и блокаде D_1 -типа дофаминовых рецепторов в условиях дефицита андрогенов или экзогенного введения тестостерона пропионата. Так, продолжительное введение агониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов — SKF-38393 в еще большей степени нарушало процесс пассивного избегания у ГЭ самцов. Наряду с этим в условиях его сочетанного применения с низкой дозой тестостерона пропионата, отмечалось блокирование позитивного эффекта гормонального вещества на способность ГЭ крыс к выработке и сохранению УРПИ. В противоположность этому, продолжительное введение антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов — SCH-23390 существенно улучшало воспроизведение рефлекса пассивного избегания, а при его комбинированном введении с тестостероном пропионатом в низкой дозе регистрировалась полная коррекция процесса воспроизведения УРПИ. По-видимому, можно говорить о суммации позитивных эффектов SCH-23390 и тестостерона пропиона-

та на воспроизведение следа памяти у ГЭ самцов. Данные, полученные в тесте УРПИ у ГЭ самцов при комбинированном введении SCH-23390 и тестостерона пропионата, позволяют также говорить о триггерной роли низкой дозы тестостерона в коррекции процесса воспроизведения УРПИ. Кроме того, сочетанное введение антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов и тестостерона пропионата в низкой дозе приводит к полной нормализации нарушенного процесса пассивного обучения, в отличие от изолированного введения как одного SCH-23390, так и тестостерона пропионата.

Необходимо отметить, что в предыдущих наших исследованиях, посвященных изучению эффектов лигандов D_1 -типа дофаминовых рецепторов у овариоэктомированных (ОЭ) самок крыс, были выявлены противоположные закономерности в эффектах агониста и антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов на фоне их изолированного или комбинированного с низкой дозой 17β -эстрадиолом введения [15]. Так, SKF-38393, введенный изолированно или в комбинации с низкой дозой 17β -эстрадиола корректировал процесс воспроизведения УРПИ, тогда как SCH-23390, введенный таким же образом, полностью угнетал способность ОЭ самок к пассивному обучению [15]. Сравнительный анализ эффектов агониста и антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов на модели УРПИ у ОЭ самок и ГЭ самцов позволяет сделать заключение о том, что поведенческие эффекты дофаминотропных веществ четко детерминируются гендерной принадлежностью и уровнем половых гормонов в организме. Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что активация центральных D_1 -подтипа рецепторов негативно влияет на процесс пассивного избегания при дисбалансе андрогенов. Данные результаты четко свидетельствуют о том, что центральные D_1 -подтипа рецепторы играют роль в пассивном избегании и это является гормон-зависимым процессом при колебаниях уровня андрогенов в организме самцов крыс.

В то же время, в нашем исследовании можно говорить об отсутствии какой-либо корреляции между эффектами агониста и антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов на пассивное избегание и поведенческими изменениями, выявленными в тесте «открытое поле» у интактных самцов. Двухнедельное введение как агониста, так и антагониста D_1 -типа дофаминовых рецепторов интактным самцам не меняло динамику воспроизведения УРПИ, несмотря на то, что их применение вызывало однотипные изменения в параметрах горизонтальной двигательной активности (снижение) и разнонаправленные изменения грумингового компонента поведения, а также показателей

эмоционального статуса этих групп крыс в тесте «открытое поле». Можно предположить, что разнонаправленные эффекты SKF-38393 и SCH-23390 на груминговый и эмоциональный компоненты поведения у интактных самцов в тесте «открытое поле» могут быть связаны с действием лигандов D_1 -типа дофаминовых рецепторов на разные подсистемы дофаминергической нейромедиаторной системы: нигростриатную, мезолимбическую или тубероинфундибулярную [1, 7].

С другой стороны, хотя продолжительное введение SCH-23390 как одного, так и в комбинации с тестостероном пропионатом, и не приводило к статистически значимым изменениям в структуре поведения ГЭ самцов в тесте «открытое поле», однако было зарегистрировано полное восстановление процесса воспроизведения УРПИ. В то же время, введение SKF-38393 изолированно или в комбинации с тестостероном пропионатом односторонне повышало исследовательский и груминговый компоненты поведения, тем не менее, воспроизведения УРПИ у этих групп крыс не наблюдалось. Наряду с этим отдельно хотелось бы подчеркнуть, что в условиях комбинированного введения SKF-38393 и тестостерона пропионата у ГЭ крыс регистрируется только действие SKF-38393 на поведенческий статус и не проявляется эффект тестостерона пропионата в тесте «открытое поле». Подобная закономерность в эффектах комбинированного введения SKF-38393 с тестостерона пропионатом на поведение в тесте «открытое поле» отмечается и на модели УРПИ, что выражается в блокировании эффектов тестостерона пропионата. В целом, можно говорить о том, что поведенческие эффекты комбинированного или изолированного введения лигандов D_1 -типа дофаминовых рецепторов и тестостерона пропионата на воспроизведение УРПИ у ГЭ самцов не могут быть объяснены лишь изменениями поведенческих реакций, которые выявлены в тесте «открытое поле», хотя с некоторой долей вероятности и можно говорить о существовании некоторой взаимосвязи между данными тестов УРПИ и «открытого поля» у ГЭ крыс, получавших тестостерона пропионат.

Принято считать, что дофаминергическая система является триггерным звеном в механизмах формирования различных форм избегательного поведения животного [3, 7]. Наряду с этим, не вызывает сомнения, что между половыми гормонами и дофаминергической системой существует тесная взаимосвязь. В свою очередь, дофаминергическая система, как полагают, участвует в механизмах секреции гонадолиберина и гонадотропинов, что в конечном итоге, и определяет характер реализации негативного обратного действия андрогенов [5, 6]. Однако трудно сделать

какое-либо однозначное заключение о характере взаимодействий между андрогенами и дофаминергической системой головного мозга. Выявлены изменения в биосинтезе дофамина, высвобождении, обратном захвате и метаболизме у ГЭ самцов [6, 9]. Установлено, что гонадэктомия у самцов сопровождается выраженным снижением плотности дофаминовых рецепторов D_1 -типа без изменения их чувствительности, при этом терапия тестостероном пропионатом увеличивает или даже восстанавливает плотность дофаминовых рецепторов [5, 9]. Противоположно направленные эффекты SKF-38393 и SCH-23390 у ГЭ самцов могут быть связаны с измененным метаболизмом дофамина, с измененной экспрессией D_1 -типа дофаминовых рецепторов, экспрессией андрогеновых рецепторов, а также с изменением их связывающей способности в структурах головного мозга, имеющих непосредственное отношение к когнитивным функциям [1, 8]. Кроме того, нельзя исключать и то, что противоположно направленные эффекты SKF-38393 и SCH-23390 у ГЭ самцов, могут определяться активацией разного каскада молекулярно-биохимических процессов непосредственно в самой дофаминергической системе [1, 7]. Однако подобные предположения требуют дальнейших экспериментальных проверок с проведением многосторонних биохимических и нейрохимических исследований.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенной роли D_1 -дофаминовых рецепторов в условно-рефлекторной деятельности у самцов крыс в условиях дефицита андрогенов. Данное исследование доказывает вовлеченность D_1 -дофаминовых рецепторов в процессы обучения и памяти при дисбалансе андрогенов в организме. Результаты исследования указывают на необходимость дальнейшего изучения эффектов фармакологических веществ, действующих на D_1 -дофаминовые рецепторы, в качестве возможных средств коррекции нарушений высших функций мозга при дефиците андрогенов в организме.

References

1. Barishpolets V.V., Fedotova Iu.O., Sapronov N.S. Structural and functional organization of the cerebral dopaminergic system *Экспериментальная Клиническая Фармакология*. 2009; 72(3): 44-9. PMID: 19642593. (in Russian)
2. Gibbs R.B., Johnson D.A. Sex-specific effects of gonadectomy and hormone treatment on acquisition of a 12-arm radial maze task by Sprague Dawley rats. *Endocrinol.* 2008; 149(6): 3176-83.
3. Jay T.M. Dopamine: a potential substrate for synapse plasticity and memory mechanisms. *Progr. Neurobiol.* 2003; 69, 375-90.

4. Bhasin S., Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(2): 251-70.
5. Pike C.J., Nguyen T.V., Ramsden M. Androgen cell signaling pathways involved in neuroprotective actions. *Horm. Behav.* 2008; 53(5): 693-705.
6. Simerly R.B., Chang C., Muramatsu M., Swanson L.W. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in situ hybridization study. *J. Comp. Neurol.* 1990; 294(1): 76-95.
7. Beaulieu J.M. and Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63(1): 182-217.
8. Velasco M., Luchsinger A. Dopamine: Pharmacologic and therapeutic aspects. *Am. J. Ther.* 1998; 5(1): 37-43.
9. McPhaul M., Young M. Complexities of androgen action. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(3): S87-S94.
10. Patchev V.K., Schroeder J., Goetz., Rohde W., Patchev A.V. Neurotropic action of androgens: principles, mechanisms and novel targets. *Exp. Gerontol.* 2004; 39(11-12): 1651-60.
11. Kirshenblat J.D. *Workshop on endocrinology. [Praktikum po endokrinologii].* M.: Higher school, 1969. (in Russian)
12. Bures J., Buresova O., Houston J.P. *Techniques and basic experiments for study of brain and behavior. [Metodiki i osnovnye eksperimenty po izycheniyu mozga i povedeniya]* Moscow: Higher school; 1991. (in Russian)
13. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharm.* 2003; 463(1): 3-33.
14. Spritzer M.D., Daviau E.D., Concey M.K., Engelman S.M., Prince W.T., Rodriguez-Wisdom K.N. Effects of testosterone on spatial learning and memory in adult male rats. *Horm. Behav.* 2011. 59(4): 484-496.
15. Sapronov N.S., Fedotova Yu.O. *Hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian system and the brain. [Gormony gipotalamo-gipofizarno-ovarialnoi sistemy i mozg]* St. Petersburg: Formistin; 2009. (in Russian)

Сведения об авторах:

Федотова Юлия Олеговна, докт. биол. наук, вед. науч. сотр., доцент, e-mail: julia.fedotova@mail.ru