

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ

*На правах рукописи*

**БУЛГАКОВА МАРИНА ДМИТРИЕВНА**

**КАТАЛЕПТОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ГАЛОПЕРИДОЛА У КРЫС  
И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ ЯИЧНИКОВ И НАДПОЧЕЧНИКОВ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор фармацевтических наук

Манвелян Э.А.

ВОЛГОГРАД – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. Роль яичников и надпочечников в развитии нейротропных эффектов нейрорепитических средств (обзор литературы)</b> .....	13
1.1. Феномен нейрорепитической каталепсии.....	13
1.2. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем.....	19
1.3. Гендерные нейрохимические и психофизиологические отличия организмов.....	26
1.4. Половые различия в активности нейрорепитических препаратов.....	30
1.5. Фармакологическое действие эстрогенов на ЦНС женского организма.....	33
1.6. Особенности развития психофармакологического ответа в зависимости от состояния женского организма.....	39
<b>ГЛАВА 2. Материал и методы</b> .....	43
2.1. Определение стадий эстрального цикла у самок крыс.....	44
2.2. Методики моделирования дефицита гормонов .....	44
2.3. Галоперидоловая каталепсия.....	46
2.4. Стрессирование животных.....	47
2.5. Методы морфологического анализа.....	48
2.6. Фармакологические препараты.....	48
2.7. Математические и статистические методики анализа результатов.....	49
<b>ГЛАВА 3. Половые и циркадианные особенности каталептогенного действия галоперидола</b> .....	50
3.1. Определение интенсивности галоперидоловой каталепсии у животных.....	50
3.1.1 Каталептогенная активность галоперидола у крыс самцов и самок.....	50
3.1.2. Каталептогенная активность галоперидола у крыс-самок в разных стадиях эстрального цикла .....	52
3.2. Влияние стресса на каталептогенную активность галоперидола .....	54
3.2.1. Стресс-индуцированное изменение каталептогенного действия галоперидола у крыс-самок и самцов .....	54

3.2.2. Стресс-индуцированное изменение каталептогенной активности галоперидола у крыс самок в разных стадиях эстрального цикла .....	57
3.3. Изменение каталептогенной активности галоперидола в раннем периоде после кастрации у крыс самок .....	61
3.3.1. Каталептогенное действие галоперидола в раннем периоде после овариэктомии у крыс самок .....	61
3.3.2. Каталептогенная активность галоперидола у стрессированных самок крыс в раннем периоде после овариэктомии .....	62
3.4. Каталептогенная активность галоперидола у крыс самок в позднем периоде после овариэктомии .....	64
3.4.1. Интенсивность галоперидоловой каталепсии у крыс самок в позднем периоде после овариэктомии.....	64
3.4.2. Каталептогенная активность галоперидола у стрессированных овариэктомизированных крыс-самок в позднем периоде после овариэктомии.....	67
3.5. Изменение каталептогенного эффекта галоперидола у овариэктомизированных эстрогенизированных крыс-самок.....	70
3.5.1. Действие синэстрола и галоперидола на крыс-самок в ранних сроках после кастрации.....	70
3.5.2. Действие галоперидола и синэстрола на крыс-самок в позднем периоде после овариэктомии .....	70
3.5.3. Влияние сочетания галоперидола, синэстрола и стресса на самок крыс в ранних сроках после овариэктомии .....	78
3.5.4. Влияние сочетания галоперидола, синэстрола и стресса на крыс-самок в позднем периоде после овариэктомии .....	83
3.6. Влияние адреналэктомии на каталептогенную активность галоперидола у крыс-самок.....	89
3.6.1. Каталептогенная активность галоперидола у адреналэктомизированных самок крыс.....	89
3.6.2. Влияние стресса и адреналэктомии на каталептогенное действие галоперидола у крыс-самок .....	90

3.7. Влияние адреналэктомии и овариоэктомии на интенсивность галоперидоловой каталепсии у крыс-самок .....	92
3.7.1. Каталептогенное действие галоперидола у адреналэктомизированных кастрированных крыс-самок .....	92
3.7.2. Влияние стресса, адреналэктомии и овариоэктомии на каталептогенное действие галоперидоловой у крыс-самок .....	93
3.8. Косинор анализ циркадианных ритмов каталептогенной активности галоперидола у самцов и самок крыс.....	96
3.9. Влияние адреналэктомии и овариоэктомии на надпочечники у самок крыс..	99
3.9.1. Изменения массы и длины надпочечника у самок крыс после овариоэктомии, адреналэктомии и сочетания адреналэктомии с овариоэктомией....	99
3.9.2. Морфологические изменения в надпочечнике крысы при адреналэктомии, овариоэктомии и сочетании адренал- и овариоэктомии.....	100
<b>ГЛАВА 4. Обсуждение результатов.....</b>	<b>110</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>128</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>131</b>
<b>НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>132</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>134</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>135</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Для успешного лечения психических заболеваний, число которых продолжает расти, необходим дальнейший анализ механизмов действия фармакологических средств с антипсихотической активностью (Александровский Ю.А., 2005, 2013; Чуркин А. А., Творогова Н. А., 2009; Van Os J., Kapur S., 2009; Ашер-Сванум Х. и соавт., 2012; Попов М.Ю., 2012). Особую актуальность приобретает детальное исследование специфической и побочной активности нейролептиков, в том числе стриатного механизма реализации действия нейролептиков (Батурич В.А., 1992; Арушанян Э.Б., 2008; Манвелян Э.А. и соавт., 2012) и возможная взаимосвязь стриатума и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГЯС) в развитии их эффектов. С другой стороны, на действие антипсихотических средств и стриатную функцию очевидно влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) (Басенко С.Н., 1999; Самохвалова Т.Н., 1999). При этом, важным фактором, модифицирующим активность нейролептиков, является стресс-воздействие, как состояние гиперфункции ГНС.

Следует обратить внимание на зависимость фармакологической активности названной группы препаратов от гендерной принадлежности (Манвелян Э., 2008; Cotton S. M. et al., 2009). Методами фармакоэпидемиологии установлены большая тяжесть и частота нейролептического синдрома у женщин, получающих «типичные» нейролептики, а также подтверждена высокая чувствительность пациенток к побочным эффектам антипсихотических средств (Манвелян Э., Батурич В., 2011). Однако при менопаузе половые различия в лекарственной чувствительности сглаживаются (McEwen B. S., 2002; Heitmiller D. R. et al., 2004; Kelly D.L., 2006; Грошев И. В., 2007; Riecher-Rossler A., Kulkarni J., 2011; Залудцкая Н.М., 2012).

На эффективности антипсихотических препаратов отражаются колебания уровня половых стероидов в женском организме, на протяжении жизни изменяющие активность нейроэндокринной и вегетативной нервной системы, влияющие на психоэмоциональное состояние и секрецию гормонов стресс-реакции (McEwen B. S., 2002; Колодийчук Е.В., 2004; Бабичев В. Н., 2005, 2006; Сапронов

Н.С., Федотова Ю. О., 2009; Hayes E., 2012; Gogos A. et al., 2012).

С другой стороны, до сих пор до конца не ясен вопрос, опосредуются ли различные фармакологические свойства нейролептиков одним и тем же нейрохимическим механизмом или в реализации отдельных компонентов эффектов этих соединений участвуют разные системы (Carlson C. et al., 2003; Garner D.L., 2006; Novak T. et al., 2006; Hamamura T., Harada T., 2007; Арушанян Э.Б., 2008; Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н., 2013; Andreasen N.C. et al., 2013). До конца не исследован структурный, морфо-функциональный уровень действия препаратов.

Литературные данные позволяют предположить, что на синаптическую дофаминергическую передачу влияние нейролептиков опосредуется фоном модулирующего гормонального воздействия (Щетинин Е.В., 1991; Батурич В.А., 1992; Самохвалова Т.Н., 1999; Арушанян Э.Б., 2008). Фармакоэпидемиологически установлены различия в эффективности нейролептиков у мужчин и женщин, большая выраженность осложнений нейролептической терапии в клинических условиях у пациенток с шизофренией; изменения в структуре и количестве назначений, развитии эффектов у овариоэктомированных женщин при шизофрении (Манвелян Э., Батурич В., 2011). Показана зависимость интенсивности галоперидоловой каталепсии от функционального состояния яичников в утренние и вечерние часы (Манвелян Э.А., 2008). Однако циркадианный фармакогенный ритм побочного эффекта типичного нейролептика не исследован, хотя ритмические колебания активности психотропных препаратов высокочувствительны к изменениям гормонального фона. Яичники не являются ведущей железой в организме, влияние ГГЯС нельзя рассматривать изолированно, вне взаимосвязи с ГГНС, поскольку при утрате яичников их функции частично компенсируются изменением функциональной активности оси гипофиз-гипоталамус-надпочечники. Вклад в реализацию каталептогенного эффекта нейролептиков желез внутренней секреции яичников и надпочечников, роль их взаимного влияния на nigro-стриатную систему для возникновения нейролептической каталепсии у животных остается неизученным. Вместе с тем, данные сведения необходимы для понимания механизма действия антипсихотических препаратов.

## **Степень разработанности проблемы**

Существенный вклад в изучение феномена нейролептической каталепсии, в том числе каталептогенного действия галоперидола, внесли ведущие российские и зарубежные ученые (Александровский Ю. А., Арушанян Э.Б., Батулин В.А., Щетинин Е.В., Манвелян Э.А., Волков В.П., Точилон В.А., Кушнир О.Н., Полозова Т. М., Ретюнская М.В., Сурина Н. М., Boyers J., Bolam P., Costall B., Naylor R.J., Sachdev P., Tarsy D., Matthysse S., Snyder S.H. и др.). В развитии нейролептогенных экстрапирамидных нарушений с позиций нейрохимии и нейрофизиологии исследована роль чёрной субстанции и стриатума, однако участие других структур, вероятно, вовлекаемых в формирование каталепсии меньше изучено. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о необходимости учёта большого числа нейромедиаторов в генезе лекарственного паркинсонизма и других экстрапирамидных расстройств. Кроме того, доказана роль нейроэндокринного взаимодействия в реализации эффектов нейропсихотропных средств. В ряде проведенных ранее исследований, в том числе на базе ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», показано выраженное действие на эффекты психотропных средств, включая нейролептики, функционального состояния эндокринных желез (Манвелян Э.А., 2008; Манвелян Э.А. и соавт., 2013). Принимая во внимание существенное влияние нейроэндокринного взаимодействия на эффекты нейропсихотропных средств, актуальной представляется комплексная оценка вклада желез внутренней секреции в генез нейролептической каталепсии. С этих позиций интересным представляется исследование взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем, а именно, роли яичников и надпочечников в происхождении и развитии каталептогенной активности нейролептиков.

### **Цель исследования**

Определить изменения каталептогенной активности галоперидола у крыс в зависимости от функционального состояния яичников и надпочечников.

### **Задачи исследования**

1. Изучить суточный периодизм в каталептогенной активности галоперидола у интактных и стрессированных самцов и самок крыс.

2. Выявить изменения каталептогенного эффекта галоперидола и его суточной динамики в течение эстрального цикла у самок крыс на фоне и без стресса.

3. Оценить действие овариоэктомии и сочетания стресса и овариоэктомии на суточный периодизм каталептогенного эффекта галоперидола у самок крыс в разных сроках после кастрации.

4. Определить влияние заместительной терапии синестролом на интенсивность галоперидоловой каталепсии и ее суточный ритм у самок с учетом сроков после кастрации и стресс-воздействия.

5. Изучить влияние односторонней адреналэктомии, а также сочетанной адренал- и овариоэктомии на выраженность галоперидоловой каталепсии у самок крыс с учетом стресс-воздействия.

6. Изучить морфологические и гистологические изменения надпочечника в условиях овариоэктомии, унилатеральной адреналэктомии изолированной и в сочетании с овариоэктомией.

Работа выполнена в рамках НИР ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет» – ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства образования и науки, тема исследования утверждена решением Ученого Совета университета (протокол № 7 от 06.02.2009 г.).

### **Научная новизна исследования**

В исследовании впервые:

– на основании экспериментов на животных в лабораторных условиях с использованием хронофармакологического подхода показан суточный периодизм в выраженности галоперидоловой каталепсии у самцов и самок крыс. Установлено изменение интенсивности каталепсии при стрессировании крыс, выраженность каталепсии также зависела от времени суток, половой принадлежности животных.

– выявлен суточный периодизм каталептогенного действия галоперидола в зависимости от функционального состояния яичников в течение эстрального цикла. Показана большая чувствительность самок к нейротропному эффекту нейролептика в проэструсе / эструсе, преимущественно, в светлые часы суток. При этом стрессирование ослабляет выраженность галоперидоловой каталепсии отчетливее в проэструсе / эструсе

наиболее заметно в светлое время суток.

– установлено изменение циркадианного ритма каталептогенного эффекта нейролептика после овариоэктомии и стресс-воздействия у самок крыс. Овариоэктомия ослабляла среднесуточную выраженность галоперидоловой каталепсии у самок более выражено в поздних, нежели ранних сроках после кастрации. Стрессирование овариоэктомизированных крыс, напротив, усиливало каталептогенную активность нейролептика, отчетливее в раннем периоде после овариоэктомии и при введении меньшей дозы лекарственного средства.

– показан суточный периодизм в действии синэстрола на каталептогенную активность галоперидола в двух исследованных дозах. При этом в условиях хронической эстрогенизации в ранних сроках после овариоэктомии каталепсия была более выражена в вечернее время, а в позднем периоде – в утренние часы.

– установлено, что после адреналэктомии ослаблялась интенсивность галоперидоловой каталепсии при введении нейролептика в дозе 0,5 мг/кг. Стрессирование в условиях унилатеральной адреналэктомии или комбинации адренал- и овариоэктомии потенцировало каталепсию у самок крыс на фоне галоперидола в дозе 0,5 мг/кг.

– выявлено, что адреналэктомия вызывает компенсаторную гипертрофию интактного надпочечника. Обнаружена диффузная гиперплазия всех слоев сохранившегося надпочечника при унилатеральной адреналэктомии. Если адреналэктомия выполнялась у овариоэктомизированных крыс, гипертрофия надпочечника была менее выраженной. При этом выявлялась диффузно-очаговая гипертрофия сохранившегося надпочечника с выраженной гиперплазией сетчатой зоны.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные данные раскрывают новые аспекты механизма действия нейролептических средств, показывая вовлеченность яичников и надпочечников в регуляцию суточного периодизма каталептогенного эффекта этих препаратов, наиболее отчетливо при стресс-воздействии.

Изучение циркадианной организации чувствительности мужского и женского организмов к каталептогенному влиянию галоперидола у экспериментальных животных позволило практически доказать вариативность реакций на нейролептические

лекарственные средства в зависимости от активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники-гонады.

Полученные результаты явились основой для рекомендаций по скринингу и исследованию нейрорепроductive средств с учетом циркадианных ритмов в активности веществ, функционального состояния яичников и надпочечников, влияния стресс-факторов. Данные подтвердили важность хронофармакологической оценки изменения параметров организма в ответ на введение антипсихотических лекарственных средств, учитывая большую чувствительность и информативность подобного подхода.

Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе медицинских, фармацевтических вузов, биологических факультетов университетов при преподавании курсов фармакологии, патофизиологии, нейроэндокринологии, психиатрии, неврологии, общей физиологии, физиологии ВНД, хронофизиологии, хронофармакологии.

### **Реализация результатов исследования**

Исследование было выполнено в рамках приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в РФ и перечня критических технологий РФ, утвержденных Президентом РФ Д.А. Медведевым 7 июля 2011 года № 899 «Науки о жизни» и «Биомедицинские и ветеринарные технологии»; Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 годы», подпрограммы «Психические расстройства» (постановление Правительства РФ от 10.05.07 г., № 280).

Материалы, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе на специальных кафедрах Ставропольского государственного медицинского университета, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета, Северо-Кавказского федерального университета.

### **Методология и методы исследования**

В соответствии с поставленными задачами использованы современные информативные подходы, имеющиеся в СКФУ. В исследовании использован комплексный подход к изучению роли яичников и надпочечников в реализации каталептогенной активности галоперидола и ее циркадианной организации у крыс.

Объектами исследования являлись белые крысы-самки и самцы линии Wistar, а также самки после овариоэктомии, адреналэктомии и сочетания оварио- и адреналэктомии в условиях стресса и без. Изучение изменения каталептогенной активности галоперидола проводили согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств (А.Н.Миронов, Н.Д.Бунятян, 2012) с использованием соответствующих методов статистической обработки данных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Особенности циркадианной организации нейротропного эффекта галоперидола у особей разного пола зависимы от воздействия стресс-факторов, обусловлены вовлечением надпочечников и яичников в реализацию нежелательных лекарственных реакций организма.

2. Яичники вовлечены в реализацию циркадианной ритмики нейротропного эффекта галоперидола. Стресс усиливает ослабленный овариоэктомией каталептогенный эффект галоперидола, проявляющийся более выражено в ранних сроках после кастрации. Стресс в сочетании с эстрогенизацией при овариоэктомии усиливает каталепсию, отчетливее при введении меньшей дозы галоперидола в раннем периоде после кастрации.

3. Надпочечники вовлечены в реализацию каталептогенного действия нейрорептинов. После адреналэктомии изолированной и в сочетании со стрессом, овариоэктомией или в комбинации со стрессом и овариоэктомией ослабляется каталептогенная активность галоперидола в дозе 0,5 мг/кг. Стресс при адреналэктомии или комбинации адренал- и овариоэктомии потенцирует галоперидоловую каталепсию у самок крыс.

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно выполнял эксперименты, осуществлял статистическую обработку полученных результатов, принимал непосредственное участие в обобщении, анализе данных и подготовке публикаций.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Высокая степень достоверности результатов исследования подтверждается значительным объемом экспериментальных данных, применением соответствующего оборудования, адекватных общепринятых методов и критериев биостатистики, параметрических и непараметрических методов анализа результатов, обоснования и

согласованности проведенных ранее исследований с полученными новыми данными.

Материалы диссертационного исследования были доложены:

– на конференциях: научно-практической «Проблемы клинической фармакологии и моделирования в фармакологии и биомедицине» (Ростов-на-Дону, 2006); научно-практической с международным участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины» (Астрахань – Волгоград – Москва, 2006); Межрегиональной научной «Физиологические проблемы адаптации» (Ставрополь, 2008); VIII Всероссийской с международным участием «Нейроэндокринология – 2010» (Санкт-Петербург, 2010); 2-й Всероссийской научно-практической «Физиология адаптации» (Волгоград, 2010); 5-й Международной «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2010); 54-й научной МФТИ «Проблемы фундаментальных и прикладных естественных и технических наук в современном информационном обществе» «Молекулярная и биологическая физика» (Москва, 2011); Всероссийской с международным участием «Физиологические процессы адаптации» (Ставрополь, 2013); научно-практической «Университетская наука – региону» (Ставрополь, 2006 – 2013).

– XIV Международном симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2009);

– съездах фармакологов России: III – «Фармакология – практическому здравоохранению» (Санкт-Петербург, 2007); IV – «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012);

– XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008).

По результатам исследования в печати опубликовано 19 работ, в том числе, монография, 7 статей, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 170 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 366 источников: 195 иностранных и 171 отечественный. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками, 2 таблицами и схемой.

# ГЛАВА 1. РОЛЬ ЯИЧНИКОВ И НАДПОЧЕЧНИКОВ В РАЗВИТИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Феномен нейролептической каталепсии

Успешное лечение психотических расстройств нейролептиками сопровождается разнообразными нежелательными реакциями. На первом месте среди них по тяжести и распространённости стоят экстрапирамидные нарушения. В психиатрической практике до эры нейролептиков не отмечалось такого количества больных с гиперкинезами. Фармакотерапия психозов наиболее часто сопровождается паркинсонизмом, поздней дискинезией, острой дистонией, акатизией (Александровский Ю. А., 2005, 2011; Волков В.П., 2011; Tarsy D. et al., 2011; Точиллов В.А., Кушнир О.Н., 2012; Полозова Т. М., 2013 и др.).

Несмотря на увеличение числа антипсихотических средств, преобладание среди них атипичных препаратов со слабым влиянием на экстрапирамидную систему, пока не созданы препараты без указанной активности. Большинство новых нейролептиков вызывают двигательные нарушения (Gardner D.M. et al., 2005; Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., 2007; Gentile S., 2007; Weiden P.Y., 2007; Kahn R.S. et al., 2008; Shim J. C. et al., 2008).

Среди экстрапирамидных нарушений наиболее исследованы лекарственный паркинсонизм и поздняя дискинезия. С учетом нейрофизиологических и нейрохимических механизмов указанных осложнений возможна лекарственная коррекция фармакогенных двигательных нарушений (Любов Е.Б., 2002; Sachdev P., 2004; Арушанян Э.Б., 2008).

Нейролептический паркинсонизм – наиболее распространённое осложнение при лечении типичными антипсихотиками, отмечается примерно у трети пациентов с экстрапирамидными нарушениями и сопровождается акинезией, ригидностью и тремором (Mena M.A., de Yébenes J.G., 2006; Попов, М.Ю., 2012 ).

Патохимия и патофизиология нейролептического паркинсонизма исследовались с момента появления антипсихотических средств. В 60-х годах XX века была сформулирована и обоснована дофаминергическая концепция постэнцефалитического паркинсонизма, исходящая из дефицита дофамина в базальных ганглиях людей, умерших от этого заболевания. Была показана связь действия нейролептиков с нарушением передачи дофамина и высказано предположение о расстройстве взаимодействия между чёрной субстанцией и стриатумом. Предполагалось, что нейролептики, связывая дофаминовые рецепторы, ослабляют нигральный сдерживающий контроль над деятельностью полосатого тела, что приводит к его гиперфункции с нарушениями моторики: акинезии, ригидности, тремору. На уровне стриатума обеспечивается антагонизм дофаминергических и холинергических нейронов. В связи с этим, паркинсонизм – это комплексная нейрохимическая патология, вызванная слабостью дофаминергических и повышенной активностью холинергических механизмов (Арушанян Э.Б., 2008; Shim J. S. et al., 2008; Дагаев С.Г. и соавт., 2008; Яхно Н. Н. и соавт., 2011).

Современные методы коррекции нейролептического паркинсонизма основаны на указанных представлениях и сводятся к усилению нигро-стриатных дофаминергических влияний и/или ограничению гиперфункции холинергических нейронов. Наиболее эффективные противопаркинсонические средства в настоящее время – центральные М-холиноблокаторы (циклодол, норакин, амедин, динезин). Вместе с тем, дофаминовые агонисты, применяющиеся при органическом паркинсонизме, мало эффективны, поскольку нейролептики понижают чувствительность постсинаптических дофаминовых рецепторов. Кроме того, из-за вероятности провокации психоза отказались от применения леводопы.

С другой стороны, у части пациентов с нейролептической экстрапирамидной симптоматикой эффективен фенамин, действующий пресинаптически в дофаминергическом синапсе. Препарат, возможно, усиливает выброс медиатора из дофаминергических окончаний, частично деблокируя дофаминовые рецепторы.

Однако накопившиеся спорные вопросы, неопределенность роли ряда экстрапирамидных образований в генезе симптомов нейролептического паркинсонизма, недостаточные знания об участии других (недофаминергических) нейромедиаторных систем в его развитии делали целесообразным дальнейшее исследование роли nigro-стриатной и других систем и фармакодинамики нейролептиков.

В развитии нейролептогенных экстрапирамидных нарушений с позиций нейрохимии и нейрофизиологии исследована роль чёрной субстанции и стриатума, однако участие других структур головного мозга меньше изучено.

Стриатум вовлечен в формирование целого ряда заболеваний нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, атетозы, хорей Гантингтона, дистонии и др., характеризующихся гиперкинетическим синдромом (Горбунова и др., 2002; Ross Ch.A., Margolis R.L., 2002; Цверина В.М., 2008). До настоящего времени вопросы лечения гиперкинезов не решены, в практике клинической используются симптоматические методы. Не до конца исследован вклад систем медиаторов неостриатума в организацию двигательной функциональной активности стриатума и патогенез гиперкинетического синдрома. Моделирование гиперкинезов у лабораторных животных позволяет экстраполировать полученные данные на человека и создать основу для фармакотерапии экстрапирамидных нарушений (Brouillet et al., 1999; Якимовский, 2002; Шток В.Н., 2006).

Об участии стриатума в развитии нейротропной реакции свидетельствовало уменьшение двигательных расстройств, вызываемых галоперидолом и резерпином, после повреждения структуры. С другой стороны, внутристриатные инъекции нейролептиков провоцировали развитие каталепсии. Вместе с тем, на кошках было продемонстрировано неодинаковое участие разных отделов хвостатого ядра в пропаркинсоническом эффекте нейролептиков (Арушанян Э.Б., 2008; Сурина Н. М., 2011).

Исследование хвостатого ядра выявило топографическую организованность зон с разными типами дофаминовых рецепторов. Нейрохимически и нейрофизиологически была показана одна из вероятных причин

нейролептического паркинсонизма – избирательная (или значительная) блокада антипсихотическими препаратами, прежде всего, D1-дофаминовых рецепторов, более связанных с регуляцией позного мышечного тонуса. Для предупреждения и лечения экстрапирамидных нарушений проводился поиск агонистов дофамина для защиты от нейролептиков избирательных популяций дофаминовых рецепторов (Cools A.R., Van Rossum J.M., 1976; Kelly E., Nahorski S.R., 1986; Тихонравов Д.Л., 2000; Гулиева С.Т., 2005; Bobkova N.V. et al., 2013).

Вероятно, причиной слабовыраженных двигательных нарушений при использовании некаталептогенных нейролептиков может быть нейрохимическая и функциональная гетерогенность ряда структур подкорки, прежде всего, дофаминергических механизмов хвостатого ядра. Возможно, атипичные нейролептики не вызывают или уменьшают повышенную активность каудатных отделов, отвечающих за двигательные расстройства и гипертонус мышц. Полагалось, что лишь стриатум опосредует экстрапирамидные лекарственные расстройства и является мишенью каталептогенных препаратов. Иногда исключали его из числа структур для воздействия атипичных нейролептиков, связывая действие последних со сдвигами в функции дофаминергических мезолимбических и мезокортикальных систем (Matthysse S., 1973; Арушанян Э.Б., 2008).

В генезе «атипичности» некоторых нейролептиков большое значение придавалось холиноблокующей активности, находящейся в обратной зависимости с выраженностью двигательных расстройств (Snyder S.H., 1976; Ретюнская М.В., 2004). Последние минимальны у пиперазиновых производных фенотиазина, а максимально – у клозапина. Предполагалось, что, устраняя дисбаланс в равновесии холинергических и дофаминергических нейронов стриатума, некаталептогенные антипсихотики устраняют причины паркинсонизма.

Однако не все атипичные нейролептики – сильные холиноблокаторы и не приводят к развитию каталепсии в сочетании с физостигмином. Вероятно,

вовлечены другие нейромедиаторные системы, в том числе, серотонинергические, взаимодействующие с дофаминергическими механизмами (Арушанян Э.Б., 2008).

Серотонинергические механизмы связаны с генезом нейролептической каталепсии, возрастающей при усилении серотонинергической передачи. Установлено ослабление галоперидоловой, резерпиновой, флуфеназиновой каталепсии у крыс блокаторами постсинаптических серотониновых рецепторов и после повреждения ядер шва. С другой стороны, агонисты или ингибиторы обратного захвата серотонина усиливают каталепсию (Ретюнская М. В., 2004; Базовкина Д.В. и соавт., 2010; Баженова Е.Ю. и соавт., 2012).

Серотонинергическая и дофаминергическая системы возможно агонистически взаимодействуют на уровне чёрной субстанции и в вентральных зонах хвостатого ядра. С этих позиций для профилактики экстрапирамидных нарушений при терапии психозов рекомендовали использовать нейролептики с блокаторами серотониновых рецепторов (Арушанян Э.Б., 2008).

Исследование нигро-стриатных отношений и стриатума свидетельствует о вероятном вовлечении и ГАМК-ергической нейромедиаторной системы в механизм развития нежелательных лекарственных реакций. Так, известно о прямых или опосредованных связях между дофаминовыми и ГАМК-нейронами в хвостатом ядре, доказано включение в нигрострионигральные петли ГАМК-элементов, сдерживающих деятельность дофаминергических клеток (Шуваев В.Т., Суворов Н.Ф., 2001; Boyers J., Volam P., 2003, 2007; Цверина В.М., 2008). Повышение такого контроля усиливает нейролептическое действие. ГАМК-позитивные вещества (мусцимол) усиливают двигательные расстройства, вызванные каталептогенными нейролептиками, что, видимо, опосредуется бледным шаром, поскольку инъекция в структуру ингибитора ГАМК-трансаминазы приводит к гипертонусу мышц и прекращению движений. С учетом синергизма нейролептиков и ГАМК-агонистов ряд исследователей рекомендуют их сочетать при шизофрении для снижения доз (Smith Y. et al., 2000; Tepper J., Lee C., 2007; Попов М.Ю., 2012).

При этом из-за роста экстрапирамидных нарушений необходим поиск ГАМК-миметиков, действующих на определённые популяции ГАМК-ергических нейронов. В сочетании с атипичными нейролептиками ГАМК-миметики не провоцируют катаlepsии, а клозапин, усиливает оборот ГАМК в чёрной субстанции и стриатуме, вероятно, нарушая функции ГАМК-ергических нейронов. Возможно, это ещё одна причина «атипичности» ряда нейролептиков (Costall B., Naylor R.J., 1979; Арушанян Э.Б., 2008).

С учетом изложенного, нейрохимические и нейрофизиологические исследования одной nigro-стриатной дофаминергической системы позволили получить новые данные о генезе лекарственного паркинсонизма. Вместе с тем, в организацию побочного эффекта веществ должны вовлекаться и другие структуры, в том числе, экстрапирамидные образования головного мозга, участвующие в происхождении органического паркинсонизма, а также железы внутренней секреции.

Вероятным источником нейролептогенных экстрапирамидных расстройств частично может быть рассогласование в деятельности ядер стриатума в связи с различиями в нейрохимической организации, в распределении и неодинаковой представленности отдельных типов дофаминовых рецепторов. В медикаментозную экстрапирамидную патологию вовлекается бледный шар, так как его билатеральное электролитическое разрушение у крыс устраняет галоперидоловую катаlepsию, а аминазин усиливает нисходящие облегчающие паллидарные влияния на спинальные альфа-мотонейроны. Эти наблюдения коррелируют с представлениями о гиперактивности бледного шара у больных с органическим паркинсонизмом и обосновывают локальную паллидэктомию при оперативной терапии заболевания. Вместе с тем, выпадение функции бледного шара у обезьян принимают за источник брадикинезии, сходный с лекарственным паркинсонизмом. В развитии нейротропного действия нейролептиков, вероятно, участвуют и другие экстрапирамидные образования (ядра среднего и продолговатого мозга, кортикальные двигательные зоны и др.). Так, разрушение

парафасцикулярного ядра таламуса у крыс усиливает галоперидоловую каталепсию (Costall B., Naylor R.J., 1979; Арушанян Э.Б., 2008).

Таким образом, нейролептогенный паркинсонизм обусловлен комплексом нейрохимических и нейрофизиологических сдвигов, наиболее подробно изученных на примере nigro-стриатной системы. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о необходимости учёта большого числа нейромедиаторов в генезе лекарственного паркинсонизма. Принимая во внимание генерализованное и специфическое лекарственное влияние, необходима комплексная оценка вклада других образований, в частности, желез внутренней секреции, в генез нейролептической каталепсии. С этих позиций интересным представляется исследование взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем, а именно, роли яичников и надпочечников в происхождении и циркадианной организации каталептогенной активности нейролептиков.

## **1.2.Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем**

Роль взаимоотношений эндокринных систем для формирования адаптивной реакции в неблагоприятных условиях все очевиднее в последние десятилетия. На активацию симпатoadреналовой системы при стрессе, отчасти обеспечивающей мобилизацию ГГНС, указывал еще Г. Селье (Айрапетянц М. Г., 2005; Datson N.A. et all, 2008; Наймушина А. Г., 2009; Foy M.R., 2011). В условиях стресса в развитии адаптационного ответа важна также согласованная работа ГГНС и гипоталамо-нейрогипофизарной системы (De Kloet E.R. et all, 2008; Манухин И.Б. и соавт., 2012). Показано участие в стресс-реакции пролактина, меланотропина. В ряду межэндокринных взаимоотношений привлекательно взаимодействие ГГНС с половыми железами и, в частности, с яичниками (Sergeev P.V. et all, 2006; Walker E. et all, 2005; Сметанина М.Д. и соавт., 2010; Sarabdjitsingh R.A. et all, 2010).

Однако факты по данной проблеме противоречивы. Показано

модулирующее участие надпочечников в регуляции численности популяции и стимуляция глюкокортикоидами функциональной активности яичников, повышение гормонами коры надпочечников чувствительности яичников к гонадотропинам (Басенко С.Н., 1999; Голощапов В.В., 2008; Дедов И.И. и соавт., 2009; Холодова Е.А., 2011). Взаимосвязь надпочечниковой и половой нейроэндокринных систем отчетлива при стрессе. При тяжелых, длительных стрессах с усиленным выбросом кортикостероидов нарушается ОМЦ у женщин и ЭЦ у самок животных. При гипокинезии подавляется функция гонад у самок: продукция эстрогенов в фолликулярную и прогестерона – в лютеальную фазы. Вместе с тем, при эфирном стрессе резко повышается содержание фоллитропина в плазме (Колодийчук Е.В., 2004; Кузьмина В.Е., 2008; Litwack G., 2010; Шамолина Т.С., 2011).

Взаимодействие ГГНС и ГГГС, глюкокортикоидов и эстрогенов может осуществляться на различных уровнях клеточной и системной организации функций, в том числе в пределах женских репродуктивных органов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, иммунной системы, структур мозга (Nadkarni S. , McArthur S., 2013; Ortiz J. B. et al., 2013; Whirledge S., Cidlowski J. A., 2013; Арушанян Э.А., 2014). На функцию гонад влияют нейропептиды гипоталамуса, в том числе кортиколиберина (КЛ), снижающий рецепцию эстрогенов при внутрижелудочковом введении. Под влиянием кортиколиберина у человека и у крыс показано дозозависимое ограничение образования эстрогенов, стимулированного ФСГ, или чувствительности эстроген-продуцирующих клеток к ФСГ (Calogero A.F. et al., 1996; Бабичев В.Н., 2005; 2006).

Взаимодействия могут происходить с участием гипофиза. Так, АКТГ, стимулирующий функцию надпочечников, нарушает эстральный цикл у взрослых крыс и повышает чувствительность яичников к гонадотропинам, определяемую по стероидогенезу в коре надпочечников. Подобное влияние не установлено у женщин с удаленной адреналовой железой. Вместе с тем, при длительном применении в больших дозах, превышающих физиологические, АКТГ влияет на экскрецию эстрогенов (Савченко О.Н. и соавт., 1992; Яковлев В.Г. и соавт., 2008;

Радзинский В.Е., 2011; Арушанян Э.А., 2014).

На функцию гонад напрямую влияют и гормоны периферического звена ГГНС. Так, гиперкортицизм сопровождается дисовуляцией. У женщин высокий уровень адреналового тестостерона, прогестерона и кортизола ингибирует центры регуляции секреции гонадотропинов. При выраженной функциональной неполноценности гипоталамуса нарушается секреция гонадотропинов и биосинтеза половых стероидов в яичниках (Бабичев В.Н., 2005; Манухин И.Б. и соавт., 2012). Развитие при стрессе глюкокортикоидной аменореи и снижение чувствительности тканей к эстрогенам объясняется угнетением глюкокортикоидами секреции ЛГ гипофизом, эстрогенов и прогестерона яичниками (Calogero A.F. et al., 1996; Chrousos G.P., 1996, 2000; McEwen B.S., Kalia M., 2010). С другой стороны, устранение функции надпочечников расстраивает функции яичников. Так, у самок после двусторонней адреналэктомии снижается уровень гонадотропинов в гипофизе и нарушается половой цикл, а восстанавливает ЭЦ трансплантация надпочечников или введение экстрактов коры надпочечников (Бабичев В.Н., 2005; Дедов И.И. и соавт., 2009).

Кроме того, адреналэктомия ослабляет или подавляет гиперемию яичника, вызванную гонадотропином хорионическим или экстрактом гипофиза. При этом глюкокортикоиды частично восстанавливают указанную реакцию у животных без надпочечника (Эскин И.А., 2000; Бирюкова М. С., 2000; Сашков В.А. и соавт., 2009). Также глюкокортикоиды *in vitro* и *in vivo* индуцировали образования ядерных рецепторов эстрогенов в яйцеводе, а дексаметазон действовал синергично эстрадиолу, но не прогестерону (Hager L.J. et al., 1980; Пташинская М., 2009).

Возможно, для нормальной функциональной активности яичников важен баланс кортикостероидов в крови, а резкие колебания уровня гормонов коры надпочечников негативно влияют на все звенья ГГНС, в том числе, и яичники. Это может свидетельствовать о модулирующем влиянии гормонов ГГНС на функцию яичников.

По данным литературы существует обратное влияние гормонов яичников на

функциональное состояние ГГНС. Так, показаны синхронизация функции надпочечников с овариальным циклом у половозрелых самок крыс, изменение гистоструктуры коры надпочечников и массы железы у млекопитающих в течении полового цикла и цикличность секреции кортикостероидов (Сироткина Л.Н., Тютюнник Н.Н., 1994; Тютюнник Н.Н., 2002). Также секреция глюкокортикоидов у морских свинок максимальна во время овуляции, а после кастрации уменьшается и становится ациклической, как у самцов. В других исследованиях установлено, что у крыс функциональная активность надпочечников повышается в проэструсе, а у женщин – в предовуляторный период. На протяжении овариального цикла изменяется экскреция кортикостероидов с мочой. Следовательно, циклические структурные и функциональные изменения надпочечников связаны с циклической работой яичников (Эрнст Л.К., Варнавский А.Н., 2002; Борякова Е. Е., 2003; Бабичев В.Н., 2005).

Эстрогены оказывают на ГГНС разностороннее действие: стимулируют секрецию АКТГ, потенцируют действие АКТГ на надпочечники, увеличивают инактивацию 17-ОКС в печени. Другими исследователями не выявлено изменения содержания 17-ОКС в плазме крови и массы надпочечника у ОЭ самок, изменений массы железы животных и после их эстрогенизация (Matsumoto A., 1991; Baulieu E.E., 1997; Alkayed N.J. et al., 2000; Бабич В.Н., 2005; Сашков В.А. и соавт., 2009).

По данным других авторов у ОЭ самок серебристо-черных лисиц снижается уровень АКТГ в гипофизе, глюкокортикоидов в периферической крови, однако *in vitro* усиливается продукция гидрокортизона корой надпочечников (Бажан Н.М. и соавт., 1978, 2006). При этом кастрация самцов не влияла на активность ГГНС. Кроме того, показан половой диморфизм постнатального роста надпочечников у крыс. При одинаковой массе надпочечников у новорожденных самцов и самок у самцов взрослых адреналовые железы оказывались легче, нежели у самок, и различия обнаруживались при половом созревании (Кириллов О.И., 1998; Wocian-Sobkowska J., 2000).

Стероиды яичников повышают чувствительность ГГНС у интактных и ОЭ

самок к ингибирующему влиянию дексаметазона. Повышение суммы 17-ОКС и свободного гидрокортизона (не связанного с транскортином) у самок морских свинок на фоне 17-бета-эстрогена определяется его прямым стимулирующим влиянием на ГГНС (Курабекова Р.М. и соавт., 1990; Almeida O. et al., 1997).

Интересна также возможность взаимодействия эстрогенов и глюкокортикоидов на уровне адипоцитов жировой ткани, наряду с надпочечниками участвующих в синтезе более активного кортизола из кортизона при участии фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа. Его активность, повышенная в адипоцитах висцерального жира и печени у постменопаузальных женщин, существенно ограничивается под влиянием экзогенных эстрогенов, что позволяет предполагать их негативный вклад в синтез глюкокортикоидов (Mattsson C., 2007; Yamatani, H. et al., 2013; Арушанян Э.Б., 2014). Глюкокортикостероиды, своеобразные антагонисты эстрогенов по метаболическим эффектам, способствуют усилению липогенеза, повышению уровня глюкозы в крови, развитию стероидного сахарного диабета при гиперкортицизме. Гиперкортицизму часто придается ведущая роль в патогенезе метаболического синдрома, обязательным спутником которого он выступает (Alemany M., 2012).

Однако особенно важны стероиды яичников для формирования ответа адреналовых желез на стресс. Многочисленными исследованиями показаны более высокие резервы адаптационных систем у самок, нежели у самцов (Анищенко Т.Г. и соавт., 2007, 2012; Игошева Н.Б., 2009; Губарева Л.И., Агаркова Л.В., 2010). Для женских организмов характерна функциональная избыточность стресс-ответов, большая скорость релаксации, повышенная чувствительность к стрессированию, в том числе к дополнительному в восстановительном периоде. Вместе с тем, при неонатальной овариоэктомии устранение овариальных гормонов длительно нарушает реакции ГГНС на стресс (Fitch R.H. et al., 1992; Анищенко Т.Г., Шорина Л.Н., 1994; Semyachkina-Glushkovskaya O. et. al., 2010).

Анализ данных литературы позволяет судить о влиянии ОМЦ (ЭЦ) и колебаний уровня стероидов гонад у самок на функциональное состояние

адреналовых желез. Связь между ГГНС и яичниками может опосредоваться при участии экстрагипоталамических структур. Для глюкокортикоидов и эстрогенов установлены общие «мишени» в мозге, опосредующие взаимодействие указанных нейроэндокринных осей (Jirikowski G.F. et al., 1991; Чемыртан Н.А., 2000; De Kloet E.R. et al., 1997, 2008; Лихачев В.К., 2007; Аганезова Н.В., Чухловин А.Б., 2012). Посредниками могут выступать структуры лимбической системы – миндалина и гиппокамп со специфическими рецепторами к гормонам стероидного строения и обширными связями с гипоталамусом и гипофизом (Бабич В.Н., 2005, 2006; Сашков В.А., 2009). В свою очередь, стероидные гормоны надпочечников и яичников оказывают действие на функции лимбических ядер.

В регуляцию активности репродуктивной системы и ГГНС может быть вовлечен и стриатум (Ракицкая В.В. с соавт., 1993; Шаляпина В.Г., 1996; Шаляпина В.Г. и соавт., 2003; Джебраилова Т.Д., 2005). Стриатум, гиппокамп, миндалина вовлечены в регуляцию вегетативных функций, связи яичников и надпочечников опосредует ВНС, влияя на их функциональную активность (Filaretov A.A., Filaretova L.P., 1985; Басенко С.Н., 1999; Самохвалова Т.Н., 1999; Филаретова Л.П., 2010).

Высокая плотность адренорецепторов выявлена в яичниках. Катехоламины оказывают действие на синтез и секрецию гонадолиберина и гонадотропинов, овуляцию и рост фолликулов. При этом денервация яичников подавляет продукцию прогестерона (Савченко О.Н. и соавт., 1992; Бабичев В.Н., 2006).

Об участии нервной системы в регуляции функций яичников говорят и данные клиницистов. Неполноценность ЦНС и ВНС могут приводить к нейротрофическим изменениям яичников, расстройству ОМЦ и (или) ановуляции у молодых женщин (Лихачев, В.К., 2007; Агаджанян Н.А. и соавт., 2009). Расстройства функций яичников, проявляющиеся нарушениями репродуктивной функции, овариально-менструального цикла, часты у пациенток с органическими психогенными заболеваниями центральной нервной системы (Сильвия К. Роузвиз, 2004; Радзинский В.Е., 2011; Манухин, И.Б., 2012). Синдром вегетативной дистонии сопровождается часто эндокринно-обменными

нарушениями, например, расстройством деятельности гонад и надпочечников желез (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2008; Вейн А.М., 2010).

С другой стороны, установлены обратные взаимоотношения: гормоны яичников и надпочечников могут оказывать действие на состояние ВНС. Эстрогены и глюкокортикоиды влияют на количество адренорецепторов в различных органах и тканях, а их эффекты при этом могут быть противоположно направлены (Johnson M.L. et al., 1995; Marcondes F.K. et al., 1996; Karkanias G.V. et al., 1997).

Гормоны яичников и надпочечников стероидной структуры проявляют нейроактивное действие, преимущественно влияя на структуру и функции ЦНС, вовлекаясь в формирование эмоций, поведения, обучения и памяти, психического статуса (Alkayed N.J. et al., 2000; Beyer C. et al., 2003; Genazzani A.R. et al., 2007; Сашков В.А. и соавт., 2009; Melcangi R. C. et al., 2011; Карева Е.Н. и соавт., 2012; Демидова О.В, Рыжавский Б.Я., 2013). Стероидные гормоны периферического генеза оказывают воздействие на ткани мозга посредством собственных внутриклеточных рецепторов, важны в синаптической передаче мозга, вовлечены в формирование его структуры и функций в периодах раннего развития, взрослой жизни и старения (Matsumoto A., 1991; Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., 2009). Чувствительность мозга к стероидным гормонам яичников и надпочечников начинается с зародышевой жизни и проявляется изменением миелинизации, роста и дифференциации нейронов. Впрочем, не исключается возможность образования стероидных гормонов и в клетках самого мозга с их последующим вовлечением в процессы ВНД и поведения (Baulieu E.E., 1997; Tsutsui K. et al., 2000). Стероидные гормоны в мозге могут реализоваться как нейротрофические факторы, при этом флюктуации их уровня могут изменять функциональную активность отдельных структур головного мозга, нарушая высшие психические функции.

Следовательно, как показывает анализ литературных данных, яичники и надпочечники функционально взаимосвязаны. Тесная связь указанных желез особенно важна в условиях стресса, обеспечивая более высокие адаптационные

возможности женского организма. Взаимоотношения ГГНС и ГГГС могут реализоваться на гипоталамическом, гипофизарном, экстрагипоталамическом, периферическом уровнях. Посредником между адреналовыми железами и яичниками может также выступать вегетативная нервная система (Басенко С.Н., 1999; Колодийчук Е.В., 2004).

### **1.3. Гендерные нейрохимические и психофизиологические отличия организмов**

У животных и человека эмоционально-мотивационные и когнитивные процессы, как в целом, реакции ВВД, можно рассматривать как неспецифические сдвиги в психической сфере. Они могут иметь отличия в мужском и женском организмах. Психофизиологические половые различия установлены в клинических и экспериментальных исследованиях (McEwen B. S., Alves S. E., 1999; Геодакян В. А., 2000; Бабичев В. Н., 2005; Beer T.M. et al., 2006; Сашков В.А. и соавт., 2009). Половые различия показаны в чувствительности крыс к иммобилизационному стрессу; в приподнятом и радиальном лабиринтах нарушения в поведении отмечены у стрессированных самцов, тогда как у самок показатели поведения в радиальном лабиринте улучшались (Luine V. N., 2002).

Периодические флюктуации уровня половых стероидов в виде ОМЦ в женском организме необходимо учитывать при оценке гендерных различий. Колебания концентрации эстрогенов, прогестинов и гонадотропинов в плазме крови на протяжении ОМЦ (ЭЦ) отражаются на поведении (Mc Ewen B. S., 2002; Колодийчук Е. В., 2004; Сапронов Н. С. и соавт., 2008; Сашков В.А. и соавт., 2009; Манвелян Э. А. и соавт., 2012, 2013), вызывая его нестабильность. Наиболее оптимальные психофизиологические показатели отмечены в фазу фолликулиновую. Дисбаланс стероидных гормонов на протяжении ОМЦ чреват вегетативными дисфункциями. Предменструальное напряжение и климактерический синдром сопровождаются психической депрессией, нарушением внимания, памяти, повышенной эмоциональностью (Rosenberg L.,

Park S., 2002; Mitwally M. F. et al., 2002; Арушанян Э.Б., 2007)

Психофизиологические гендерные различия у людей и животных зависят от особенностей влияния половых стероидов на мозг. Роль стероидов гонад в нарушениях функций ВНС была установлена еще в работах павловской школы. К церебральным структурам-мишеням для гормонов, кроме гипоталамуса, относятся кора головного мозга, ряд структур подкорки (базальные ганглии, миндалина, гиппокамп, перегородка и другие). Это обуславливает ряд гендерных отличий в морфологии отдельных мозговых структур и работе систем нейромедиаторов, управляющих их функциональной активностью. Мишенями для вмешательства психофармакологического и гормонального могут служить одни и те же образования нейромедиаторных систем (Айрапетянц М. Г., 2005; Бабичев В. Н., 2005, 2006).

Половые нейрохимические отличия установлены для основных моноаминергических (норадреналин-, дофамин-, серотонинергических), холин-, ГАМК-, пептидергических механизмов мозга. Возможно, эстрогены снижают функциональные возможности норадренергических нейронов, увеличивая секрецию галанина, угнетающего высвобождение норадреналина. Магнитно-ядерно-резонансным методом показана различная выраженность норадренергического контроля активности амигдалы у женщин и мужчин при эмоциональном стрессе (Tseng J. Y. et al., 1997; Van Stegeren A. M. et al., 2005).

Гендерные различия показаны для реакций, протекающих с участием ДА-ергической системы (Walker Q. D. et al., 2000; Tamas A. et al., 2008; Манвелян Э.А., 2009). Стимуляция медиального пучка переднего мозга у наркотизированных крыс, в частности, увеличивала содержание внеклеточного дофамина сильнее в стриатуме самок. Аналогичные различия установлены на срезах полосатого тела, электрораздражение которых сопровождалось более резким выбросом медиатора у самок. Различия, вероятно, связаны с более высокой плотностью ДА-ергических нигро-стриатных терминалей у последних. Также, при унилатеральной нигрэктомии нейротоксином 6-оксидофамином у самцов отмечены большие повреждения, резко снижалась активность

тирозингидроксилазы стриатной, труднее восстанавливалось поведение. Отличия, возможно, обусловлены протективными свойствами эстрогенов в отношении нейронов дофаминергических. Если удаление гонад у самцов ослабляло токсическое действие в черной субстанции метамфетамина и 6-оксидофамина, то гонадэктомия самок усиливала его, а эстрадиол экзогенный восстанавливал уровень дофамина в стриатуме до показателей у интактных лабораторных животных. Имплантация ОЭ самкам  $17\beta$ -эстрадиола увеличивала экспрессию мРНК ДА-рецепторов (1-го и 2-го типа) в среднем мозге, амигдале, гипоталамусе. Важно, что стрессирование приводило к падению дофаминергической активности во фронтальной коре самцов (Zhou Y. et al., 1996; Арушанян Э.Б., 2008; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О.; 2009).

Половые различия выявлены и для серотонинергической передачи, в содержании и обмене медиатора в некоторых структурах мозга. Синтез серотонина в таламусе, хвостатом ядре, префронтальной коре менее интенсивен у женщин, чем объясняется половая дифференцировка нормального и патологически измененного поведения людей (Молодцова Г. Ф., 1999; Luine V. N., 2002).

В контроле восходящих холинергических путей из переднего мозга в кору, связанных с когнитивной активностью, более заинтересованы эстрогены, нежели андрогены. Эстрадиол устранял нарушения в поведении у самок, но не у самцов, у которых в переднем мозге показан более низкий уровень холинсодержащих соединений. *In vitro* установлено снижение эстрогенами нейротоксичности  $\beta$ -амилоида при взаимодействии с N-холинорецепторами. Холинергические механизмы у самок более резистентны к возрасту, по мере их старения в мозге животных дольше сохранялась активность ацетилхолинтрансферазы на достаточном уровне (Мухина Т. В. и др., 2003; Арушанян Э.Б., 2008; Федотова Ю. О., 2008).

Состояние ГАМК-ергической системы также зависимо от фактора пола. Стероиды гонад неодинаково вовлекаются в регуляцию пептидергических механизмов и функции нейротрофинов мозга. Также нейротрофическая и нейропротективная активность сильнее выражена у эстрогенов, нежели у

андрогенов. В частности, гормоны яичников заметно снижают апоптоз и глутаматную нейротоксичность в ткани мозга, ограничивают нейродегенерацию, отчетливее активируют нейротрофины, улучшают когнитивные функции. Это превращает их в эффективные ноотропные средства. Дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде у женщин утяжеляет течение инсультов, облегчает развитие нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера (Azcjtia I. et al., 2006; Henderson V.W. , 2006; Сапронов Н. С. соавт., 2007; Арушанян Э. Б., 2008; Barrett-Connor E, Laughlin GA., 2009; Ankita Chamoli. et al., 2014).

В структурной организации мозга наряду с гендерными нейрохимическими отличиями, влияющими на психофизиологические статусы мужских и женских организмов, важно иметь в виду и различную секреторную активность коры надпочечников. В частности, кортикостероиды посредством специфических рецепторов оказывают действие на церебральные функции, а интенсивность влияния зависит от пола, уровня половых стероидов. Секреция кортикостерона выше и резче усиливается при стрессе у самок, нежели у самцов крыс. В стадии ЭЦ диэструс у самок выраженнее симпатическая реакция на стресс, заметнее повышение уровня 11-ОКС, а в эструсе более сдержанна реакция на острый стресс. С легкой стресс-активацией ГНС у самок связывают их повышенную эмоциональную реактивность, большую частоту развития невротических и депрессивных расстройств у женщин (Колодийчук Е. В., 2004; Манвелян Э., Батурин В., 2011).

Колебания уровня гормонов в течение ОМЦ изменяют и состояние центральных нейромедиаторных механизмов, и процессы ВНД. В частности, уровень серотонина в гипоталамусе коррелирует со стадиями эстрального цикла у самок лабораторных крыс. Уровень моноамина в аркуатном ядре возрастает в эструсе и снижается в диэструсе. Максимальный уровень серотонина выявлен в раннем проэструсе, а минимальный – при овуляции. При остром стрессе степень индукции мРНК *c-fos* в коре и гиппокампе крыс в эструсе ниже, чем в диэструсе (Rybaczuk L. A. et al, 2005; Казакова С.Б., 2009; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., 2009).

Имеются свидетельства половых различий при шизофрении, отражающие

особенности нейрогенеза у мужчин и женщин, в том числе, нейроэндокринные и циркадианные параметры (Riecher-Rossler A., Hafner H., 2000; Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., 2005; Hafner H., 2005; Горобец Л.Н., 2007; Cotton S. M. et al., 2009; Abel K.M. et al., 2010). Большой риск развития шизофрении показан для мужчин, для пациенток доминирует более поздний возраст манифестации заболевания. Имеются данные о гендерных различиях определенных областей мозга, характерных для патологии и нормы. Вероятно, одинаковые факторы могут быть определяющими гендерные различия при нормальных процессах нейрогенеза и у пациентов с шизофренией (Leung A., Chue P., 2000; Moriarty P.J. et al., 2001; Abel K.M. et al., 2010). При оценке половых различий при шизофрении рассматривается и гипотеза о большей склонности мужчин к плохо прогнозируемому нейрогенетическому подтипу, а женщин – к наследственно детерминированному «хорошему прогнозу» и «аффективному подтипу» заболевания (Salem J.E., Kring A.M., 1998; Горобец Л.Н., 2012). При выявлении гендерных различий установлена большая «уязвимость» в функционировании ГГГС у женщин (большой риск развития нейролептической гиперпролактинемии) и определенная «эстрогенпротективность», объясняющая более позднюю манифестацию шизофрении у женщин в подростковом периоде и рост заболеваемости при климаксе. Кроме того, показаны заметные гендерные отличия в структуре психических нарушений и в различных сферах социального функционирования (Leung A, Chue P., 2000; Hafner H., 2005).

Таким образом, отличия психофизиологических статусов, особенности организации нейрохимических процессов будут влиять на психофармакологические ответы в мужском и женском организме при использовании нейролептиков.

#### **1.4. Половые различия в активности нейролептических препаратов**

Направленное определение гендерных особенностей фармакологической активности лекарственных средств важно для рациональной фармакотерапии.

Подобным образом изучались кардиотропные, некоторые психотропные препараты (Батурин В. А., Колодийчук Е. В., 2003; Колодийчук Е. В., 2004; Aichhorn W. et al., 2006; Манвелян Э.А., 2008; Naack S. et al., 2009), но не достаточно исследованы нейролептические вещества. Значительное распространение психических заболеваний среди мужчин и женщин разных возрастов, важность учета генетических особенностей, сопутствующих патологических состояний, изменяющих чувствительность к лекарственным препаратам, делают актуальным поиск новых методологических подходов к оптимизации фармакотерапии больных с психотическими нарушениями и выбору нейролептических препаратов (Тихонова М. А. и соавт., 2007; Березанцев А.Ю., Митрофанова О.И., 2009; Манвелян Э., Батурин В., 2011; и др.).

Есть работы, описывающие гендерные различия в чувствительности к психотропным веществам (Kornstein S.G. et al., 2000; McEwen B. S., 2002; Арушанян Э. Б., 2002-2008; Бэк Ф. и соавт., 2005, 2010; Берг М.Г., 2007; Шайдукова Л. К., 2008; Бородин В.И., 2009; Тюренков И.Н. и соавт., 2010; Beck F. et al., 2010; Жданова А.В., 2011; Манвелян Э.А и соавт., 2012-2014; Лужнова С.А. и соавт., 2014). Важно целенаправленно исследовать гендерные отличия в фармакологическом действии препаратов. Так, при остром введении галоперидола крысам-самкам в течение ЭЦ в ядрах «накопителях» изменялась чувствительность к нейромедиаторам без изменения в скорлупе и хвостом ядре соотношения нейротензина / нейромедина N и увеличения уровня нейротензина в стадиях диэструса и проэструса. При этом у самок в эструсе и метаэструсе, а также у самцов содержание этих нейромедиаторов в данных образованиях мозга увеличивалось. (Kinkead B. et al., 2000).

Зависимое от половой принадлежности действие на температуру тела лабораторных животных описано для галоперидола, морфина и их сочетания (De-la-Cruz F. et al., 1987). Была установлена меньшая чувствительность к некоторым фармакологическим веществам самцов крыс, связанная с большей активностью у них окисляющих микросомальных ферментов печени. Фармакокинетические исследования выявили большую индуцированную субстратом НАДФ-зависимую

редукцию  $P_{450}$  у самцов (Арушанян Э.Б., 2007).

Синтезированные новые лекарственные вещества должны многосторонне изучаться. Полученные результаты важны для адекватного дозирования препаратов и предупреждения нежелательных эффектов (Чомский А. Н., 2008).

Интересны результаты изучения фармакокинетики атипичного нейролептика клозапина: после нескольких недель приема содержание в плазме крови пациентов с шизофренией препарата и его метаболита N-десметилклозапина было ниже у мужчин. Определение фармакокинетических показателей новых производных бензодиазепаина также выявило замедление выведения препаратов у женщин (Greenblatt D. G. et al., 2000).

У женщин также более часты побочные реакции и более выражены отличия в эффективности лекарственных средств. Зачастую у пациенток по сравнению с мужчинами замедлен почечный клиренс, метаболизм в печени (Колодийчук Е.В., 2004; Арушанян Э.Б., 2007). Вместе с тем, детерминированные полоспецифичные эндокринные побочные эффекты проявляются лишь в комбинации с фармакогенными, нозологическими, возрастными, социальными и др. факторами (Saad M.F. et al., 1997; Горобец Л.Н., 2007, 2012).

По мнению некоторых исследователей, нет четких рекомендаций по фармакотерапии с учетом половых отличий при выборе антипсихотического средства, подходящего для всех терапевтических модальностей (нейролептик, доза, продолжительность приема и др.) (Groleger U. et al., 2010). Исследования половых особенностей побочных эффектов антипсихотических препаратов при систематическом просмотре данных PubMed с использованием ключевых терминов (пол, нейролептики, гендер, побочные эффекты) не выявили конкретных ссылок на подобные исследования. Пол в большинстве работ ассоциировался с возрастом, другими заболеваниями, прибавкой массы тела (Naack S., et al., 2009).

В небольшом количестве работ имеются единичные указания на гендерные различия в побочных эффектах нейролептиков, таких как метаболический синдром, сексуальные дисфункции, прибавка массы тела. Показано, что женщины

отличаются от мужчин распространенностью проявлений клинических симптомов, связанных с побочными эффектами антипсихотиков (Grunder G. et al., 1999; Комиссаров П. С., 2005; Groleger U., Novak-Grubic V., 2010; Горобец Л.Н., 2012).

Установлены гендерные различия в фармакокинетике и нежелательных эффектах нейролептиков 2-го поколения (Aichhorn W., 2006). Детерминированные полом различия в фармакокинетике по CYP3A4 и CYP2D6 с наиболее высокой активностью показаны у женщин. Отмечены половые различия в частоте и выраженности нежелательных лекарственных реакций (прибавка массы тела, гиперпролактинемия, кардиологические проблемы), более свойственных женщинам. В большинстве исследований установлены большая прибавка массы тела при использовании клозапина и оланзапина, выраженные негативные эффекты (метаболический синдром, включающий в себя «внутреннее ожирение», гипергликемия, гипертензия, дислипидемия), вызванные атипичными нейролептиками, наиболее частые у женщин. Кроме того, установлено, что сексуальные нарушения у женщин обусловлены высоким содержанием пролактина; однако время появления различий неясно (Горобец Л.Н., 2005, 2008, 2012).

Данных литературы о гендерных особенностях действия антипсихотических препаратов немного. Определяющим фактором в фармакологической активности лекарственных средств на женский и мужской организмы является действие половых стероидов. Особенно важен вклад эстрогенов. С учетом возрастающего внимания к применению эстрогенов как лекарственных средств, в последнее время достаточно хорошо исследована была активность половых стероидов в мужской и женском организмах.

### **1.5. Фармакологическое действие эстрогенов на ЦНС женского организма**

Открытие эстрогеновых рецепторов, поиск их в нерепродуктивных органах сопровождалось изучением свойств эндогенных эстрогенов. Установлены мембранные и внутриклеточных рецепторы половых гормонов в клетках печени,

мышц, поджелудочной железы, ряде структур мозга, сердечно-сосудистой системы, костной, жировой ткани. Предполагают, что мембранные эстрогеновые рецепторы могут существовать как гомо- и гетеродимеры. Эстрогеновые рецепторы как гомодимеры узнают эстроген-чувствительные элементы. Возможно, существуют и неидентифицированные нейрональные мембранные эстрогеновые рецепторы. Показано проявление эффекта эстрадиола в низкой концентрации посредством эстрогеновых рецепторов, а в фармакологической концентрации реализация не только через эстрогеновые рецепторы (Garcia Segura L.M., et al., 2001; Смирнов А. Н., 2002; Beyer C., et al., 2003; Мегги А, Паолетти Р., 2004; Hughes Z. A. et al., 2009; Foryst-Ludwig A., Kinscher U., 2010; Barros R. P., Gustafsson J., 2011; McInnes K. J. et al., 2012; Davis K. E. et al., 2013; Velickovic K. et al., 2014).

Присутствие рецепторов к половым стероидам в нерепродуктивных органах свидетельствует о многообразии биологической активности их как регуляторов процессов на уровне целостного организма. Эстрогены выражено влияют на ЦНС, контролируют пре- и постнатальный периоды развития мозга, а также на протяжении жизни при нарушениях функций ГГГС. Эстрадиол оказывает действие на гипоталамус, ядра шва мозга, гиппокамп, передний мозг; эстроген-синтетаза обнаружена в терминалях синапсов и клетках глии (Alkayed N.J. et al., 2000; Poelzl G. et al., 2000; Saleh T. M., Connell B. J., 2007; Yang L. C. et al., 2010; Nilsson S., Gustafsson J.-Å., 2011).

Влияние эстрогенов на дофаминергические, серотонинергические, норадренергические, холинергические нейроны мозга сопровождается модулированием эмоциональных состояний, двигательной активности, процессов обучения и памяти (Beyer C., 1999; Сашков В.А. и соавт., 2009). Эстрогены модулируют синаптическую пластичность нейронов в разных областях мозга, вовлекаются в синаптогенез в гиппокампе и гипоталамусе, а снижение системного уровня эстрадиола может сопровождаться потерей синаптических связей. Процессы формирования синаптических связей в мозге испытывают колебания в течение эстрального цикла. При этом плотность синапсов в гиппокампе

снижается в проэструсе, а высокий уровень эстрадиола коррелирует с высокой плотностью синапсов. Показано участие эстрогенов в патогенезе биполярных расстройств, состояний аффекта, шизофрении, депрессии, эпилепсии, боли, тревожности, когнитивных нарушений, изменений настроения, болезни Паркинсона, Альцгеймера, других деменциях (Galea, L. A. et al., 2001; Wojtal K. et al., 2006; O'Hara, M. W., 2009; Arevalo M. A. et al., 2010; Sanchez M. G. et al., 2010; Kulkarni J. et al., 2010, 2011; Edler. C. E., 2011; Casadesus G., 2011; Foy M.R., 2011; Sockol L. E. et al., 2011; Fuente-Martin E. et al., 2013).

Экзогенные эстрогены быстро и выражено действуют на организм (Liu M. et al., 2010; Lokuge S. et al., 2010; Simpkins J. W. et al., 2012; Murase T. et al., 2012; Zoth N. et al., 2012; Shi H. et al., 2014).  $17\beta$ -эстрадиол взаимодействовал с ядерными эстрогеновыми рецепторами в физиологических концентрациях, снижая содержание цитоплазматических рецепторов и способствуя появлению новых образований. Также, эстрадиол, в зависимости от уровня гормонов, способен модулировать экспрессию собственных рецепторов. Так, в гипоталамусе крыс в фазах метаэструса и эструса уровень экспрессии мРНК увеличивается, в стадиях проэструса и диэструса – очень низкий (Falkenstein E. et al., 2000; McEwen B. S., 2002).

Дефицит эстрогенных гормонов у крыс-самок после кастрации влияет на процессы формирования и воспроизведения условных рефлексов; в миндалинах, гипоталамусе, среднем мозге, гиппокампе увеличивает экспрессию мРНК рецепторов эстрогенов.  $17\beta$ -эстрадиол ограничивает экспрессию мРНК  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновых рецепторов в миндалинах, среднем мозге, гиппокампе и  $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе (McEwen B. S., 2001; Frye C. A., Walf A. A., 2004; Bekku, N., Yoshimura, H., 2005; Maayan R. et al., 2005; Foy M.R. et al., 2008, б).

Климактерический период у женщин сопровождается ухудшением памяти, снижением способности концентрировать внимание, повышенной эмоциональностью и сильной депрессией на фоне снижения системного уровня эстрогенов. Заместительная терапия эстрадиолом снижает степень выраженности этих

познавательных дисфункций и уменьшает возможность проявления различных нейродегенеративных состояний. Предполагается, что женские половые стероиды, обеспечивая оптимальную нейрхимическую активность, модулируют процессы памяти, обучения (Genazzani A.R. et al., 2007; Grodstein F. et al., 2008; Твердикова М.А. и соавт., 2009; Prentice RL, et al., 2009; Dinger J., Heinemann K., 2011; Павлов С.В., Беленичев И.Ф., 2014).

Эстрогенные гормоны участвуют в регуляции активности ядер ствола мозга, гипоталамуса, аденогипофиза, влияют на взаимодействие норадренергической, ацетилхолинэргической, серотонинэргической, дофаминэргической, ГАМК-эргической, опиоидной систем (McEwen B. S., 2002; Филатова Ю. Б. и соавт., 2011; Федотова Ю. О. и соавт., 2012; ). Предполагается участие эстрогенов в патофизиологических механизмах некоторых психических и когнитивных нарушений (Sherwin B., 2005; Wojtal K. et al., 2006; Nilsson S., Gustafsson J.-Å., 2011).

Половые гормоны, меняя обмен нейротрансмиттеров, воздействуют на электрическую активность головного мозга. При нехватке половых гормонов более активны адренергические структуры мозга, а при экзогенном введении эстрогенов изменяются серотонинэргические процессы. У ОЭ крыс введение эстрадиола ограничивает повышенную активность монооксидазы (МАО) типа А, усиливая разрушение, в результате в ЦНС повышается уровень серотонина и норадреналина. Выявлены корреляции между стадиями ЭЦ у самок крыс и уровнем серотонина в гипоталамусе, содержание которого повышается в аркуатном ядре в фазу эструса и уменьшается в диэструсе. При этом минимальное содержание показано в момент овуляции, наибольшее – в раннем проэструсе (Rybaczuk L. A. et al., 2005; Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., 2009).

Интересны дофаминэргические эффекты эстрогенов. Установлено дофаминоблокирующее действие гормонов, что связано с ингибированием активности тирозингидроксилазы, ограничением чувствительности дофаминовых постсинаптических рецепторов. Эстрогены дозозависимо действуют на дофаминэргические структуры: в малых дозах могут увеличить, в больших –

снижать дофаминергическую передачу. Для эстрогенов выявлено также модулирующее влияние на дофаминергические структуры (Манвелян Э.А. и соавт., 2012, 2013; Федотова Ю.О., Сапронов Н.С., 2012; Сметник В.П., Ильина Э.М., 2013).

Уровень серотонина и дофамина в мозге испытывает колебания в течение эстрального цикла, а овариэктомия нарушает деятельность моноаминергических систем мозга, что отражается на настроении, поведении, процессах обучения и памяти. Реакция дофаминергической системы на эндогенный эстрадиол более выражена у самок, а экзогенное введение эстрадиола увеличивает возбудимость нейронов в ответ на дофамин (Arnauld E. et al., 1981; Behl C., 2001; Кулаков В.И., 2008; Ахмадеев А.В., 2009; Сашков В.А. и соавт., 2009).

Эстрогены, стимулируя рост нейритов, проявляют протективные свойства в отношении дофаминергических нейронов мозга (Daniel J.M. et al., 2006). Это объясняет большую частоту паркинсонизма у мужчин, позволяет предполагать целесообразность применения эстрогенов для лечения дофаминозависимых нарушений (судороги, хорей). Также синтезированные эстрогены с успехом применялись у женщин в постменопаузе при терапии указанных заболеваний или для их профилактики. Заместительная гормональная терапия в периоде пери- и постменопаузы может уменьшить тревожность и улучшить ощущение благополучия (Morrison P.M. et al., 2004; Lebrun C.E. et al., 2005; Bloch M. et al., 2005, 2006; Edler, C. et al., 2007; MacLennan A.H., 2006; Cosimo Melcangi R., Garcia-Segura L. M., 2010; Studd J.W., 2011; Сметник В.П., Ильина Л.М., 2013).

Эстрогены вовлечены в регуляцию функциональной активности холинергических нейронов, влияя на когнитивные функции. Экзогенные эстрогены предупреждают гибель нейронов при оксидантном стрессе, действии экзотоксинов, могут улучшать обучение и память, снижать депрессию. При болезни Альцгеймера эстрогены стимулируют выработку нейротрофических факторов ЦНС, регенерацию аксонов и синаптогенез, поддерживают чувствительность нейронов в тканях, увеличивают региональный мозговой кровоток, способствуют стимуляции продукции ацетилхолина и серотонина (Purandare N. et al., 2003; Prokai-Tatrai K. et al., 2008;

Zhang Q.G. et al., 2009; Suzuki S. et al., 2009; Connell B. J., Saleh T.M., 2011; Чавушян В.А. и соавт., 2012 ).

Нейропротективные свойства эстрогенов показаны на моделях ишемических повреждений мозга, нейродегенерации (Sherwin B., 2005; Бабичев В. Н., 2005, 2006; Ortiz J. B. et al., 2013). Нейропротективный эффект 17- $\beta$ -эстрадиола проявляется в широком диапазоне концентрации, что связано с различными механизмами его действия, в частности, антиапоптозным и антиоксидантным эффектами. Кроме того, эстрогены вовлечены в контроль экспрессии генов семейства *Bkl-2*: уровень экспрессии мРНК *Bkl-2* повышается в гипоталамусе ОЭ самок, получавших эстрадиол, и у интактных самок в эструсе. Также, эстрогены как антиоксиданты и нейропротекторы могут применяться при нейродегенеративных заболеваниях (Garsia-Segura L. M. et al., 2001; McEwen B. S., 2001; Wise P.M. et al., 2005; Fields R.D., 2008; Foy M.R. et al., 2008, б; Zadran S. et al., 2009).

Анализ литературных данных показывает, что эстрогены, стимулируя процессы обучения и памяти, проявляют анксиолитическую и антидепрессивную активность. Однако направленность и выраженность указанных эффектов зависит от продолжительности введения, использованного гормонального средства. Показано различие поведенческих эффектов экзогенного эстрадиола у ОЭ самок и эндогенного эстрадиола у интактных самок (Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., 2009; Barrett-Connor E., Laughlin G.A., 2009).

Особо интересно потенцирование или восстановление эстрогенами фармакологических эффектов ряда лекарственных средств, в том числе, кардиотропных, психотропных (Батурин В. А., Колодийчук Е. В., 2003; Cassanova G. et al., 2009; Манвелян Э. и соавт., 2012, 2013; De Franciscis P. et al., 2013). Комбинированное применение 17- $\beta$ -эстрадиола и низких доз М-холиномиметика ареколина выражено улучшает память при выполнении задач в Т-образном лабиринте у ОЭ мышей. Интересны данные о применении эстрогенов в сочетании с ингибитором ацетилхолинтрансферазы такрином в комплексной терапии болезни Альцгеймера у женщин в менопаузе, тогда как монотерапия эстрогенами

неэффективна при деменции у женщин с тяжелой степенью болезни Альцгеймера (Farr S. A., 2000; Henderson V. W. et al., 2006; Сапронов Н. С., Федотова Ю.О., 2009).

Таким образом, эстрогены вовлечены в регуляцию функциональной активности головного мозга. Гормональные сдвиги при аномальном функционировании ГГГС изменяют ВНД. Эстрогены модулируют активность многих нейромедиаторных систем. В этой связи нервно-психические и когнитивные расстройства чаще встречаются у женщин, нежели у мужчин. Взаимоотношения между половыми стероидами, модуляторами и нейромедиаторами создают основу действия половых гормонов на поведение и психику. Взаимовлияния стероидов гонад, гонадотропинов, катехоламинов, нейропептидов, нейростероидов сказываются на формировании расстройств поведения и психики, связанных с климаксом и менопаузой. Нарушения репродуктивной нейроэндокринной функции сопровождаются изменениями активности нейромедиаторных систем в ЦНС, психическими расстройствами. Общебиологическая роль эстрогенов распространяется на психическую сферу и характер психофармакологического ответа, не ограничиваясь контролем формирования и регуляции репродуктивной функции женского организма.

### **1.6. Особенности развития психофармакологического ответа в зависимости от состояния женского организма**

Психофармакологическая активность лекарственных средств зависит от флюктуаций нервно-гуморальной, биохимической функциональной активности организма. Болезненные процессы изменяют фармакологические эффекты препаратов, повышая или снижая реактивность или вызывая развитие парадоксальной реакции. Наиболее хорошо изучены колебания уровня половых стероидов и изменение функций женского организма в пределах физиологической нормы и при патологии под их влиянием.

На протяжении овариального цикла флюктуации уровня половых гормонов в

женском организме достигают высоких размахов, вызывая изменения активности и содержания биоактивных соединений. У крыс-самок, в частности, активность кортикостероидов возрастает в эструсе, в эструсе и проэструсе также повышается содержание в плазме пролактина (Kisley L. R., 1999; Арушанян Э.Б., 2007, 2008).

Изменения физиологических функций в течение овариального цикла у здоровых женщин и на протяжении эстрального цикла в опытах на животных влияют на эффекты фармакологических средств. Так, в проэструсе и эструсе выраженнее была противотревожная активность диазепама (Манвелян Э.А., 2008; Манвелян Э. А. и соавт., 2012).

Флюктуации нейро-гуморального статуса в течение ОМЦ у женщин определяет ряд особенностей клинического течения различных заболеваний. В психиатрии в последние годы все большее внимание уделяется гендерным различиям клинических проявлений и течений различных патологических состояний, что важно и для психофармакотерапии (Лобачева Л. С., 2005; Железнова Е. В., 2006; Cotton S. M., Lambert M., 2009; В. Г Горобец Л.Н., 2012).

Так, показано, доминирование экзогенно-органических психических нарушений в структуре органических заболеваний головного мозга у мужчин, вызванное более частыми экзогенными влияниями (Widiger T. A., Clark L. A., 2000). Вместе с тем, у женщин часты сосудистые органические поражения головного мозга, провоцируемые меньшими экзогенными вредоносными факторами, нежели у мужчин. Это, возможно, объясняется меньшей устойчивостью женщин к разным экзогенным воздействиям (Пивень Б. Н., Шереметьева И. И., 2007). Гендерные различия отмечены и в адаптационно-реактивном ответе на стресс. После землетрясений, в частности, у женщин преобладали депрессивные и психомоторные реакции, а у мужчин – состояния транзиторного психогенного ступора (Шпорт С. В., 2007).

Учащение психогенных воздействий приводит к увеличению посттравматических стрессовых и аффективных нарушений, отчетливее у женщин (Порывай А.С., 2004). В местах военных столкновений, в группах

перемещенных, депортированных лиц чаще всего женщины и дети подвержены острым и затяжным реактивным психозам, депрессивно-параноидным расстройствам, расстройствам личности (Александровский Ю. А., 2005-2013). Также у женщин чаще регистрируются стресс-индуцированные тревожные нарушения (Черемин Р.А., 2003).

Стрессовыми являются и биологические кризы (периоды беременности, родовой и послеродовой период, климакс), сопровождаемые психопатологическими нарушениями. После родов у женщин снижается порог чувствительности к психическим травмам из-за ограничения стресс-устойчивости (Дмитриева Т. Б. и соавт., 1998). Биологически обусловленные периоды у женщин могут иметь дестабилизирующее значение в течении ряда психических расстройств, оказываясь превалирующим патогенетическим связующим звеном при ряде психических нарушений, не встречающихся у мужчин (послеродовые психозы) или преобладающих у женщин (инволюционные психозы). Предрасположенность женщин к психогенным воздействиям, возможно, объясняется и периодическими флюктуациями содержания гормонов и гендерными различиями в организации структур мозга (Черемин Р. А., 2003; Грошев И. В., 2007).

Женщины более предрасположены к посттравматическим, депрессивным, тревожным нарушениям. Разнообразны аффективные депрессивные расстройства, связанные с репродуктивным циклом: предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство. В фармакотерапии указанных нарушений являются эффективны высокие дозы эстрогенов; даназол или агонисты гонадотропин-рилизинг-фактора (Сметник В. П., 2003; Сметник В.П., Ильина Э. М., 2013; Александровский Ю.А., 2013).

Также отмечена более высокая приверженность фармакотерапии у пациенток. Применение средств гормональной заместительной терапии при метаболическом менопаузальном синдроме благотворно влияет на ЦНС, улучшает качество жизни женщин в постменопаузе (Густафссон Ж., Нильссон С., 2004; Колодийчук Е. В., 2004; Дедов И. И. и соавт., 2008; Резниченко, Е. В., 2009).

По литературным данным, изменения содержания половых стероидов, а именно, эстрогенов у пациенток в критические жизненные периоды способствуют развитию нервно-психических и когнитивных расстройств. Однако вопрос о способности эстрогенов защищать головной мозг дискуссионен и в настоящее время. Положительный клинический эффект применения заместительной гормонотерапии на когнитивные функции обусловлен началом введения гормональных препаратов, длительностью применения, возрастным периодом.

С учетом тесного взаимодействия между эндокринной и нейромедиаторной системами, психонейроэндокринологами предложены методы фармакокоррекции, использующие лекарственные препараты, модулирующие опосредованно или напрямую функциональное состояние системы гормональной или нейромедиаторов, улучшающие или нормализующие изменения показателей ВНД. Последнее помогает уменьшить дозы гормонального лекарственного средства, снизить до минимума побочные эффекты (Wolkowitz O. M., Rothschild A. J., 2003; Колодийчук Е.В., 2004; Манвелян Э.А., 2008).

\*\*\*

Анализ литературных данных позволяет предполагать вовлеченность яичников и надпочечников в реализацию эффектов антипсихотических препаратов. Вероятно, надпочечники играют роль вторичного звена в опосредовании влияния яичников, ГГНС выступает как модулятор ГГГС. В этой связи представляется интересным с применением хронофармакологического подхода изучить особенности нейротропного влияния антипсихотического лекарственного средства галоперидола в разных дозах в экспериментальных условиях, позволяющих моделировать разные уровни функциональной активности ГГГС, ГГНС, различные варианты патологических состояний (стресс, овариоэктомия, эстрогенизация, разные сроки после гонадэктомии, адреналэктомия, сочетание адренал- и овариоэктомии), оказывающих существенное влияние на состояние ЦНС и nigro-стриатной системы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на кафедре анатомии, физиологии и гигиены человека и кафедре фармакологии и фармации Ставропольского государственного университета (ныне Северо-Кавказского федерального университета).

Серии экспериментов проведены на 1166 половозрелых белых крысах самках и самцах массой 220-250 г линии Wistar (питомник Рапполово). Крысы содержались при стандартной температуре, естественном освещении, свободном доступе к воде и пище в виварии университета согласно рекомендациям национального стандарта РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986). Уход за животными производился с соблюдением пунктов «Приказа МЗ РФ № 750», рекомендаций ВОЗ по экспериментальной работе с использованием животных (Червонская Г.П. и соавт., 1998), Рекомендаций Комитета при Минздраве РФ, Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г по охране животных, используемых в научных целях. Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с заключением этической экспертизы: протокол № 36 от 23 января 2014 г.

### *Дизайн исследования:*

<b>Животные</b>	<b>Методики</b>	Хронофармакологические исследования (галоперидол 1; 0,5 мг/кг)	Оценка действия в разных стадиях ЭЦ (галоперидол 1; 0,5 мг/кг)	Морфологические исследования надпочечника
Интактные самцы со стрессом и без (n=237)		+		
Интактные самки со стрессом и без (n=228)		+	+	
ОЭ самки в ранних сроках после кастрации со стрессом и без (n=218)		+		
ОЭ самки в поздних сроках после кастрации со стрессом и без (n=140)		+		
ОЭ самки + синэстрол в ранних сроках после кастрации со стрессом и без (n=143)		+		
ОЭ самки + синэстрол в поздних сроках после кастрации со стрессом и без (n=140)		+		+
АЭ самки со стрессом и без (n=32)				+
ОЭ+АЭ самки со стрессом и без (n=28)				+
Всего: 1166				

## 2.1. Определение стадий эстрального цикла у самок крыс

Стадии эстрального цикла определяли, исследуя влагалищные мазки, не повреждая самку крысы (Кабак Я. М., 1968). Изменения влагалищной стенки в течение ЭЦ отражаются на содержимом влагалища, исследуемом взятием мазка. Для каждой стадии ЭЦ характерен определенный состав клеток мазка из влагалища, определяемый микроскопически.

**Методика.** Мазок забирали ватным тампоном, смоченным физиологическим раствором (ОАО Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», г. Ставрополь). Осторожно вводя тампон во влагалище, там слегка его поворачивали. Пробу, захватив ватой, наносили на предметное стекло. Мазки 5-6 минут фиксировали смесью (1:1) эфира диэтилового (ПХФК ОАО «Медхимпром» Московская обл., г. Железнодорожный) и спирта этилового (ПХФК ОАО «Медхимпром» Московская обл., г. Железнодорожный), окрашивая далее красителем метиленовым синим (ОАО ПО «ТОС», Московская область, г. Долгопрудный). Краситель смывали водой спустя 20 мин, препарат на 1-2 часа оставляли для подсушки на воздухе. Под микроскопом «Микмед-2» (ОАО «ЛОМО», г. Санкт-Петербург) изучали мазок, определяя фазы ЭЦ по составу клеток содержимого влагалища в начале опыта. В дальнейшем сравнивали полученные результаты в фазах ЭЦ проэструс / эструс и диэструс  $\frac{1}{2}$  (Колодийчук Е. В., 2004, Манвелян Э., Батурин В., 2011; Манвелян Э.А. и соавт., 2013, 2014).

## 2.2. Методики моделирования дефицита гормонов

### *Унилатеральная адреналэктомия.*

Проводя левостороннюю адреналэктомию, формировали в организме животного недостаток эндогенных глюкокортикостероидов. Под эфирным наркозом хирургически удаляли одну адреналовую железу (Кабак Я. М., 1968). На операционном станке животное закрепляли лежа на животе, выстригали шерсть в области слева от позвоночника, обрабатывали 5%-ным спиртовым раствором йода (ЗАО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление», Новосибирская обл., р.п. Сузун) операционное поле. В условиях эфирного

наркоза (ПХФК ОАО «Медхимпром», Московская обл., г. Железнодорожный) слева от позвоночника на расстоянии 1 см разрезали кожу и мышцы, отступив книзу от реберной дуги на 1,5 см. Мышечный разрез затем расширяли с помощью крючков. После пинцетом анатомическим захватывали левый надпочечник с окружающей тканью жировой и тяжем из соединительной ткани, удаляли, далее зашивали послойно операционную рану. Кожный шов обрабатывали 5%-ным спиртовым раствором йода (ЗАО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Новосибирская обл., р.п. Сузун).

В послеоперационном периоде каждый день однократно обрабатывали рану антисептическим препаратом – 1%-ным спиртовым раствором бриллиантового зеленого (Производственная фармацевтическая компания «Обновление», Новосибирская обл., р.п. Сузун). Спустя 6-7 дней рана заживала. Через неделю после операций начинали проводить эксперименты; при сочетании адренал- и овариэктомии – спустя 2 недели после оперативных вмешательств.

***Овариэктомия двусторонняя.*** С целью определения роли яичниковых стероидов в формировании особенностей фармакологического ответа у крыс-самок проводили тотальную овариэктомию. В условиях эфирного наркоза (ПХФК ОАО «Медхимпром», Московская обл., г. Железнодорожный) у фиксированной самки делали разрез (4-5 см) по средней линии живота (Кабак Я. М. 1968; Буреш Я. и соавт., 1991). Яичник находили, определив рог матки (правый или левый) и следуя затем по яйцеводу. Наложив лигатуру на верхнюю часть яйцевода и поддерживающую связку, удаляли яичник. Подобным образом удаляли другой яичник. Далее ушивали мышцы, кожу, обрабатывали кожный шов 5%-ным спиртовым раствором йода (ЗАО "Производственная фармацевтическая компания Обновление", Новосибирская обл., р.п. Сузун). Оперированных самок помещали в чистую клетку, в последующем каждый день однократно обрабатывали рану 1%-ным спиртовым раствором бриллиантового зеленого (Производственная фармацевтическая компания "Обновление", Новосибирская обл., р.п. Сузун). Спустя 7-8 дней рана заживала. Эксперименты начинали проводить спустя 14 дней после оперативных вмешательств при оценке в раннем

периоде и через 6 месяцев – в поздних сроках.

**Сочетание адренал- и овариоэктомии.** Для оценки взаимоотношений ГГГС и ГГНС по методикам, описанным выше, у животных сначала выполнялась овариоэктомия, а спустя неделю проводилась адреналэктомия. Послеоперационный уход был аналогичен с таковым для особей, у которых выполнялись изолированные кастрация или удаление надпочечника. Эксперименты начинали проводить спустя 2 недели после оперативных вмешательств.

**Контрольная ложная операция.** Ложнооперированные (ЛО) особи являлись контрольными по отношению к оперированным самкам. У групп животных – ЛО соответственно для самок с кастрацией (ОЭ), адреналэктомией (АЭ), адренал- и овариоэктомией (ОАЭ) – при ложной операции проводили разрез соответствующей области и ушивали ее. Уход за ЛО крысами после операций, условия содержания были сходны с таковыми у самок с овариоэктомией, адреналэктомией, адренал- и овариоэктомией.

### 2.3. Галоперидоловая каталепсия

С целью определения функциональной активности дофаминергической системы применяется блокатор дофаминовых рецепторов – галоперидол и формируемая им каталепсия (Хабриев Р.У., 2005; Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., 2012). Использование галоперидола приводит к продолжительной модификации ряда нейрофизиологических и нейрохимических показателей. Нигрострионигральная система вовлечена в регуляцию двигательной активности, сложных форм поведения. Традиционно, за показатель блокады дофаминергической передачи в структурах головного мозга принимают нарушение тонуса мышц нейролептиками, в том числе галоперидолом. Ослабление каталепсии, вызванной галоперидолом, объясняют снижением в стриатуме плотности и чувствительности функционирующих ДА-рецепторов (Vazyan A. S. et al., 2000, 2001; Якимовский А. Ф., 2002; Арушанян Э. Б., 2008; Козловский В. Л., 2012).

Для моделирования каталепсии галоперидол (Gedeon Richter, Венгрия) в дозах 0,5 и 1 мг/кг вводили внутрибрюшинно. Выбор доз был основан на анализе данных литературы (Арушанян Э.Б., 2008; Манвелян Э., Батурин В., 2011) и предварительного

проведенных экспериментов для выявления пороговой и эффективной каталептогенных доз (титрование доз). Крысы на фоне галоперидола определенное время способны сохранять вертикальное положение. Спустя 1 час после инъекции начинали оценивать интенсивность каталепсии, регистрируя время (с) удержания животным приданного вертикального положения на опоре («поза лектора») с помощью секундомера (Hangzhou Chitai Electronic Company Limited). Определяли 1-й и 2-й латентный периоды (ЛП) – время (с), в течение которого крыса убирала одну и вторую лапу соответственно. На протяжении одного эксперимента проводили 10 определений у каждого животного.

#### **2.4. Стрессирование животных**

Наиболее точно оценить адаптивные возможности организма можно, предъявив функциональную нагрузку, например, дозированное физическое стресс-воздействие. В этой связи все исследованные нами показатели определяли до и после стресса. Стрессирование проводили, подвешивая за дорсальную кожную складку крыс на 1 час за 3 часа до начала тестирования (Спасов А.А., Богачев Н.А., 1985). Отсутствием нарушений со стороны эстрального цикла при подобном стресс-воздействии определялся выбор методики (Басенко С.Н., 1999; Колодийчук Е.В., 2004). Спустя 2 часа после окончания стресса у животных проводили оценку интенсивности каталепсии.

#### **2.5. Методы морфологического анализа**

##### ***Методы светооптического и электронно-микроскопического исследования***

Исследование реорганизации надпочечников включало морфометрический анализ. Проводили определение массы и длины надпочечника, извлеченного после операции адреналэктомии, а также оценку изменения сохранившегося надпочечника после оварио-, адренал- и сочетания оварио- и адреналэктомии. Животных после экспериментов декапитировали в первой половине дня. В последующем вскрывали брюшную полость, выделяли надпочечник. После отделения от жировой капсулы, визуально оценивали состояние надпочечников, их взвешивали на весах лабораторных ВСН-3 (ООО «Вессервис-Нева», г. Санкт-

Петербург), определяли длину миллиметровой линейкой (BRAUBERG «Quantum»), фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина 10% (Первая лабораторная компания, Санкт-Петербург).

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Научно-производственная фирма «БликМедиклПродакшн», г. Москва) (Меркулов Г.А., 1969). Проводили светооптическое и морфометрическое исследование (*измерение ширины коры надпочечника*) в универсальном микроскопе «Микмед-5У» (ОАО «ЛОМО», г. Санкт-Петербург). Микрофотографирование осуществлялось при помощи комплекса визуализации изображения, состоящего из микроскопа «Микмед-5У» и цифровой фотокамеры «Olympus-5060» («Olympus Corporation Shinjuku Monolith», Japan) (Л.Д.Тимченко, В.Н.Вакулин, 2005). Общий план строения надпочечников крыс линии Вистар соответствует таковому для всех млекопитающих.

## 2.6. Фармакологические препараты

В условиях эксперимента оценивали каталептогенное действие широко применяемого в психиатрическом стационаре типичного антипсихотического лекарственного средства. На модели каталепсии на *1166 крысах (237 самцах, 228 самках, 641 ОЭ самке, 32 АЭ самках, 28 АОЭ самках)* исследовали действие галоперидола в дозах 0,5 и 1 мг/кг. Препарат инъецировался внутривентриально за 60 минут до начала тестирования.

Также оценивали действие психотропного препарата при эстрогенизации. Для устранения нехватки эндогенных эстрогенов в условиях кастрации самкам вводили масляный раствор синэстрола (ОАО «Дальхимфарм», г. Хабаровск) в дозе 0,1 мг/кг внутривентриально ежедневно однократно в течение 14 дней в ранних и поздних сроках после овариоэктомии (Колодийчук Е.В., 2004; Манвелян Э.А., 2008). В группах ОЭ животных, получавших стресс-воздействие, синэстрол в последний день инъецировался за 6 часов до тестирования.

Был изучен каталептогенный эффект галоперидола у самцов и самок крыс, у самок крыс после унилатеральной адреналэктомии и овариоэктомии в разных периодах после удаления яичников, в том числе на фоне эстрогенизации, в

условиях покоя и при действии острого стресса.

Поскольку в условиях клиники определяют конечный эффект лекарственных средств, при сравнении действия препарата у самцов и самок использовали среднеарифметические (средние) показатели по итогам полного тестирования. Проводили относительный сравнительный анализ, в том числе вычисляя среднеарифметические значения ЛП для каждого временного интервала тестирования в течение суток ( $n=20$ ), а также величину ЛП в среднем за сутки ( $n=160$ ). С учетом хронотропных свойств, неодинаковой циркадианной чувствительности к психотропным препаратам, заметно меняющимся в переходные фазы суток, и с целью наилучшего выявления гендерных отличий (Lynch H. J., Deng M. H., 1986; Михеев В.В., 2006; Манвелян Э.А. и соавт., 2012), при оценке действия препаратов использовали хронобиологический подход. Каждое тестирование (разные группы животных) начинали в 9, 12, 15, 18, 21, 24, 3 и 6 ч с продолжительностью процедуры изучения каталепсии для групп крыс 1-1,5 часа.

## **2.7. Математические и статистические методики анализа результатов**

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя стандартные компьютерные программы «Exel» (2010) в среде Windows, пакеты прикладных программ Primer of Biostatistics (Version 4.03, by Stanton A.Glantz), BioStat 2009 Professional 5.8.4. Для всех показателей выполнялась описательная статистика, при проверке данных на нормальность распределения использовался W-критерий Шапиро-Уилка. Применяли стандартные параметрические и непараметрические критерии: общепринятые t-критерий Стьюдента, критерии Манна–Уитни, Уилкоксона (Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2006). Для характеристики циркадианных ритмов каталепсии был проведен косинор-анализ (Батурин В.А., 1992). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ПОЛОВЫЕ И ЦИРКАДИАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАТАЛЕПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ГАЛОПЕРИДОЛА

#### 3.1. Определение интенсивности галоперидоловой каталепсии у животных

##### 3.1.1. Каталептогенная активность галоперидола у крыс самцов и самок

Сравнение среднеарифметических латентных периодов по итогам суточной оценки выявило у самок по сравнению с самцами более выраженную каталептогенную активность малой дозы галоперидола (0,5 мг/кг) (самцы (100%): n=160; 27,34±3,51 с; самки: n=160; 37,12±4,49 с; 135,8%) (Рисунок 1).

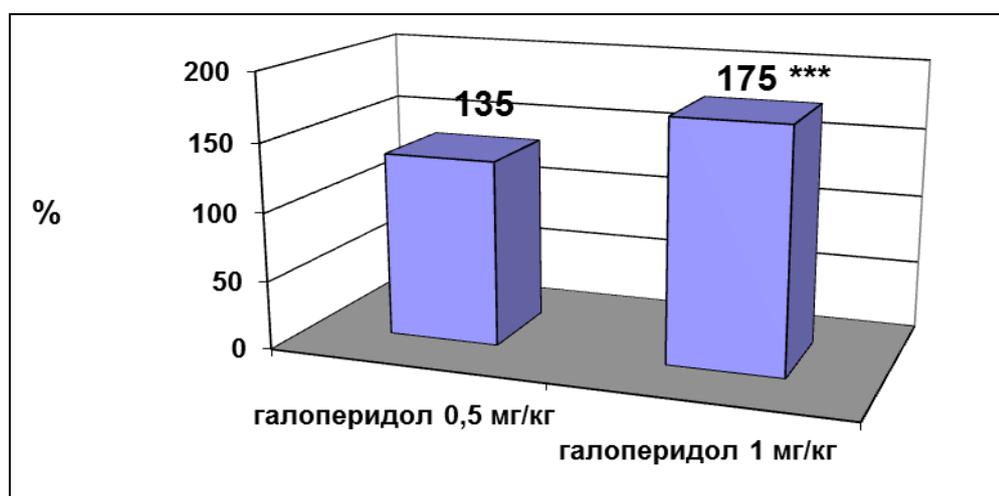


Рисунок 1 – **Выраженность каталептогенной активности галоперидола у самок крыс по сравнению с самцами**

Ось ординат – изменения среднесуточных ЛП (%) самок относительно среднесуточных ЛП самцов, принятых за 100%. Изменения статистически значимы по сравнению с показателями самцов:\*\*\*– при  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни):

Оценка суточного периодизма в действии нейролептика при этом выявила минимальную каталептогенную активность нейролептика в малой дозе у самцов в 3 и 6, максимальную – в 9, 12 ч (Рисунок 2). Наименее выраженный нейротропный эффект препарата у самок регистрировался в 6 и 24, наибольший – в 15, 18 ч. Максимальные половые отличия в действии нейролептика отмечены были в 15 и 18 ч, когда самки продолжительнее в 2-3 раза сохраняли вертикальное положение ( $p < 0,001$ ; критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

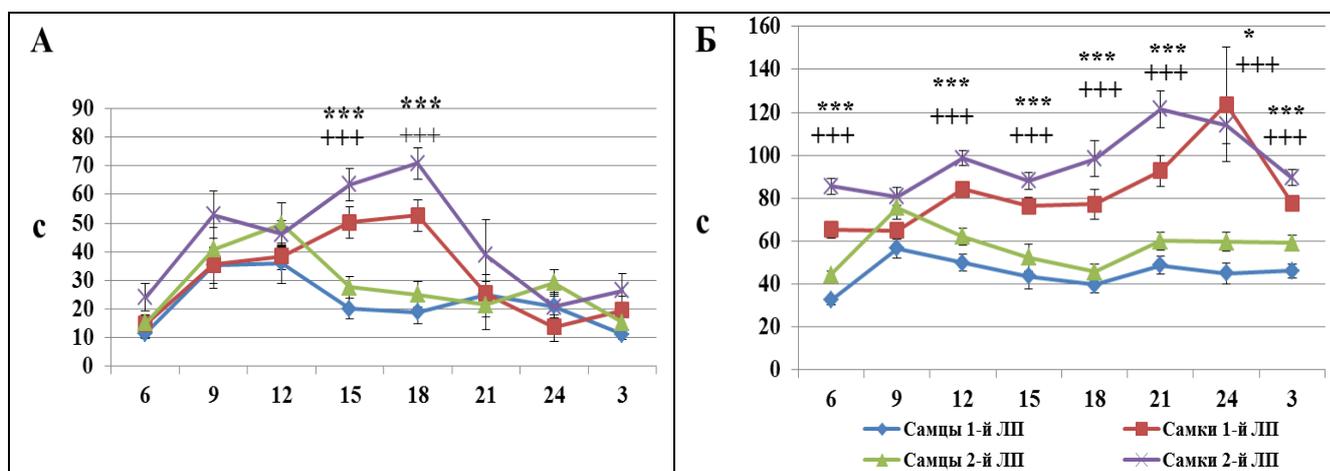


Рисунок 2 – **Выраженность каталептогенного эффекта галоперидола у крыс - самцов и самок**  
 Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат (с) – ЛП самцов и самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола. Отличия статистически значимы при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП между группами самцов и самок: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

При использовании дозы 1 мг/кг каталептогенный эффект препарата был достоверно интенсивнее у крыс-самок (самцы:  $n=160$ ;  $51,23 \pm 2,7$  с; самки:  $n=160$ ;  $89,9 \pm 2,34$  с;  $175,5\%$ ;  $p < 0,001$ ). Минимальная активность галоперидола у самцов выявлена была в 6 ч, наибольшая – в 9 ч. У самок крыс наименее отчетливая катаlepsия на фоне большей дозы нейролептика была зарегистрирована в 6 и 9 ч, наиболее выраженная – в 21 и 24 ч. Гендерные отличия в активности галоперидола были заметнее в 21 и 24 ч. У женских особей при этом катаlepsия в 2-3 раза была интенсивнее ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, галоперидол в исследованных дозах 0,5; 1 мг/кг проявлял у крыс-самок большую каталептогенную активность. Отчетливые гендерные различия в нейротропном действии меньшей дозы препарата отмечены днем и вечером, большей дозы – в ранние ночные часы.

\*\*\*

Галоперидол на самок крыс оказывает более выраженное каталептогенное действие, нежели на самцов, достоверно при использовании большей дозы. Гендерные отличия каталептогенной активности меньшей дозы препарата установлены днем и вечером, а в ранние ночные часы при применении большей дозы.

### 3.1.2. Каталептогенная активность галоперидола у крыс-самок в разных стадиях эстрального цикла

Несмотря на более заметную среднюю интенсивность галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии в диэструсе 1/2 – стадии физиологического покоя (самки в диэструсе 1/2:  $39,72 \pm 9,78$  с; самки в проэструсе / эструсе:  $38,36 \pm 5,21$  с; 96,6%), в проэструсе / эструсе время вертикализации было статистически значимо больше в течение суток в 6, 9, 18, 24 ч (Рисунок 3, А). В диэструсе величина ЛП была в эти же часы достоверно ниже.

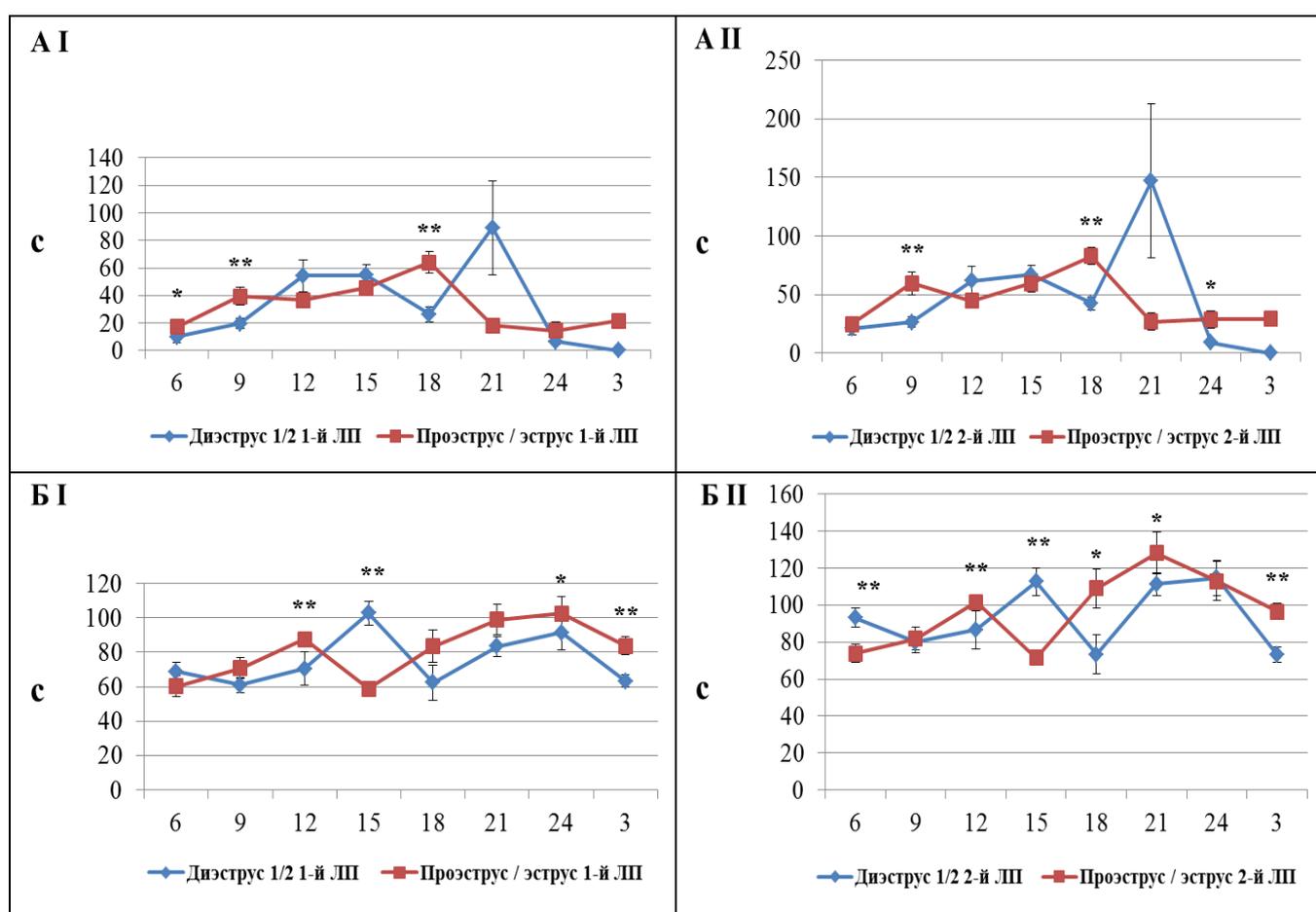


Рисунок 3 – Каталептогенная активность галоперидола в разных стадиях эстрального цикла у крыс-самок

Ось абсцисс – время начала тестирования (час), ось ординат (с) – первый (I) и второй (II) ЛП. А (I) – ЛП первый после введения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг; А(II) – ЛП второй после введения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг. Б (I) – ЛП первый после введения галоперидола в дозе 1 мг/кг; Б (II) – ЛП второй после введения галоперидола в дозе 1 мг/кг. Статистически значимые отличия в разных стадиях эстрального цикла при: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

На фоне большей дозы препарата средняя интенсивность каталепсии была

больше в стадии напряжения физиологического – проэструсе / эструсе (самки в диэструсе  $\frac{1}{2}$ :  $84,29 \pm 4,4$  с; самки в проэструсе / эструсе:  $88,87 \pm 4,91$  с; 105,4%). Сравнительно более интенсивная каталепсия отмечалась в течение суток, только в 15 ч время вертикализации особей в диэструсе  $\frac{1}{2}$  было больше, чем в проэструсе / эструсе (Рисунок 3, Б).

Следовательно, каталептогенное действие галоперидола было выраженнее в проэструсе / эструсе преимущественно в светлое время суток.

\*\*\*

Галоперидол оказывает более выраженное каталептогенное действие у самок крыс в проэструсе/эструсе преимущественно в светлое время суток. В проэструсе / эструсе самки чувствительнее к каталептогенному действию галоперидола.

### 3.2. Влияние стресса на каталептогенную активность галоперидола

#### 3.2.1. Стресс-индуцированное изменение каталептогенного действия галоперидола у крыс-самок и самцов

Стрессирование заметно изменяло каталептогенный эффект галоперидола. Сравнение результатов суточной оценки каталепсии у стрессированных крыс, у которых был использован типичный нейролептик в меньшей дозе, с результатами самцов, не подвергнутых стресс-процедуре (показатели приняты за 100%), выявило несколько более заметную каталепсию ( $n=160$ ,  $29,05 \pm 2,51$  с) (Рисунок 4). При этом в 9, 12, 24 ч отмечалось ослабление каталепсии, а в 15, 18, 21, 3 ч, напротив, ее усиление (Рисунок 5, А I).

Эффект нейролептика в дозе 1 мг/кг после стрессирования самцов несколько ослабевал ( $n=160$ ;  $49,25 \pm 2,76$  с; 96,1%) (Рисунок 4). Снижение интенсивности каталепсии отмечалось в 6 и 9 ч, то есть в утренние часы (Рисунок 5, Б I).

У самок при подобном тестировании наблюдали достоверное ослабление каталепсии. У стрессированных особей при введении меньшей дозы в сравнении с самками без стресса (данные приняты за 100 %) выявлена достоверно менее интенсивная каталепсия (интактные без стресса:  $37,12 \pm 4,49$  с,  $n=160$ ; интактные со стрессом:  $26,75 \pm 2,34$  с,  $n=160$ , 72,1%;  $p < 0,05$ ) (Рисунок 4).

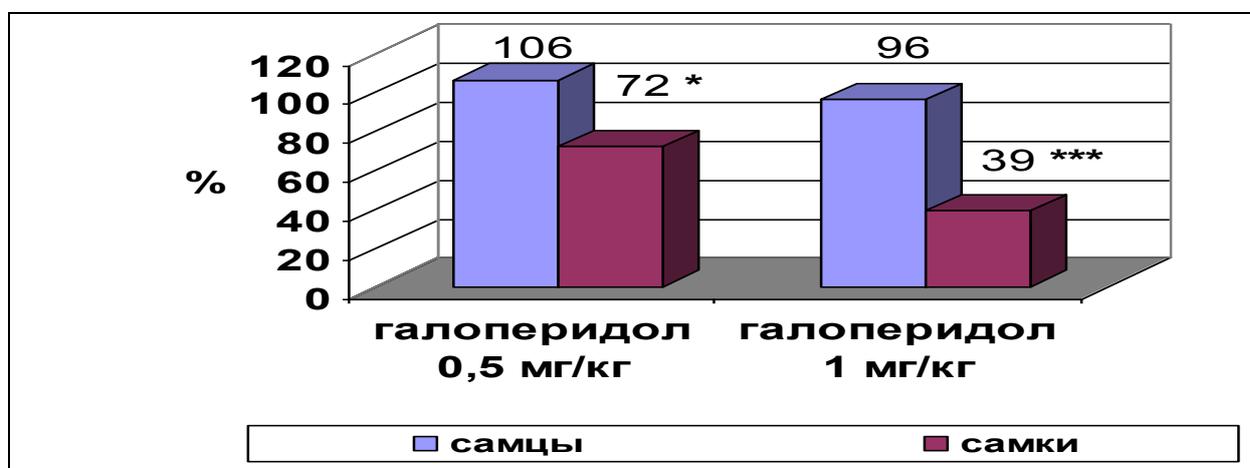


Рисунок 4 – Изменение каталептогенной активности галоперидола у крыс-самок и самцов при стрессировании

Ось ординат – изменение среднесуточного ЛП животных, подвергнутых стрессированию (%), относительно среднесуточных ЛП соответственно самцов и самок крыс без стресс-воздействия, принятых за 100%. Изменения статистически значимы при \* –  $P < 0,05$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерий Стьюдента).

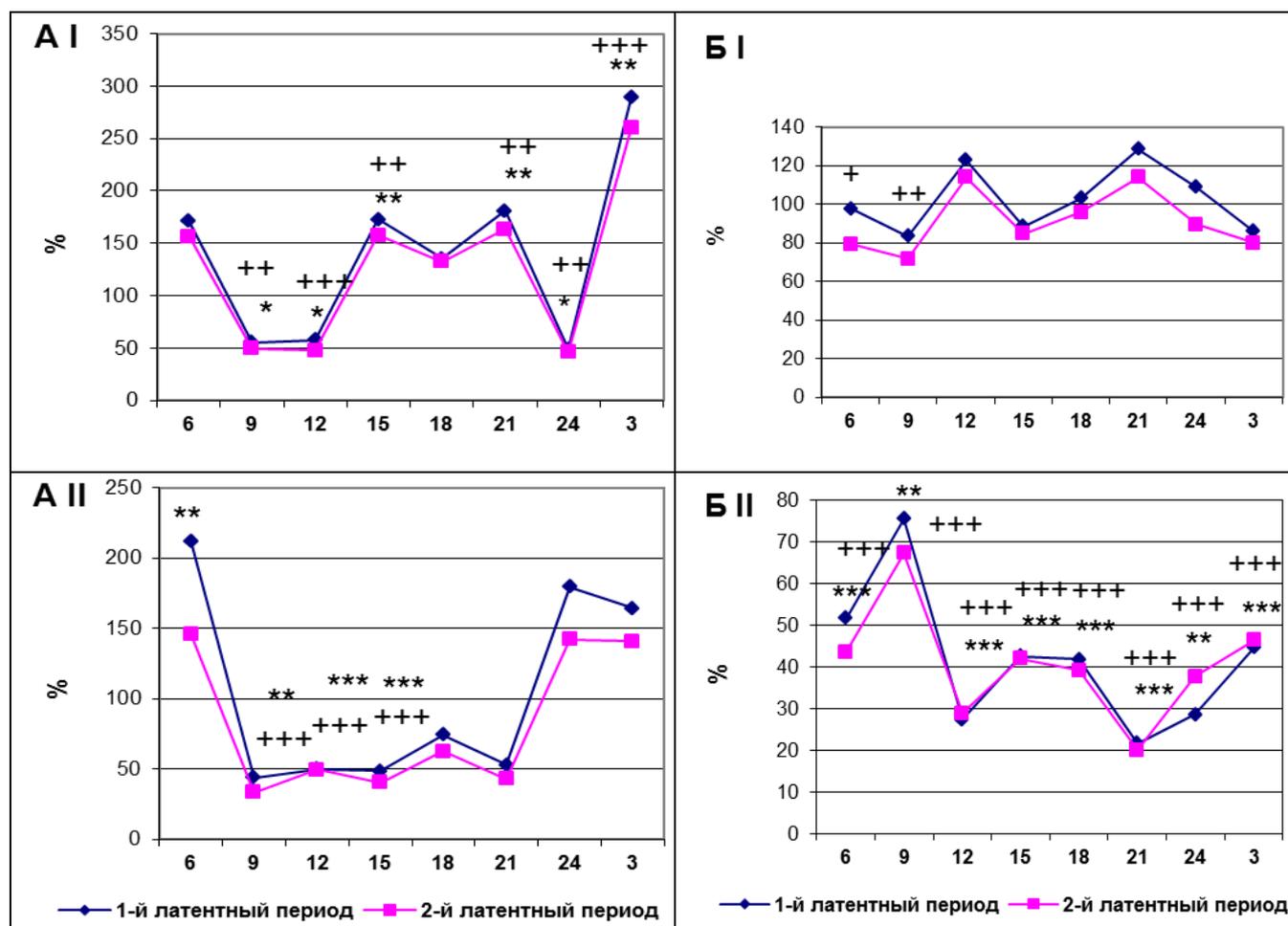


Рисунок 5 – Изменение интенсивности галоперидоловой катаlepsии у стрессированных самцов и самок крыс

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение (%) ЛП стрессированных самцов (I) и самок (II) при применении галоперидола в дозах 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) (первый и второй) относительно показателей ЛП соответственно не стрессированных самцов и самок, принятых за 100%. Отличия статистически значимы при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Наиболее отчетливое снижение ЛП при этом отмечалось в 9, 12, 15 ч, то есть в светлое время суток (Рисунок 5, А II).

При использовании большей дозы нейролептика у интактных самок после стресс-воздействия регистрировали еще более выраженное ослабление каталептогенного действия нейролептика ( $n=160$ ,  $35,26 \pm 2,32$  с; 39,3%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 4). Стабильное снижение интенсивности катаlepsии выявлено в течение суток (Рисунок 5, Б II).

На следующем этапе сравнивали показатели самцов и самок. Анализ среднесуточных ЛП стрессированных крыс при использовании 0,5 мг/кг галоперидола выявил немного меньший каталептогенный эффект у самок по

отношению к самцам (самцы:  $n=160$ ,  $29,05 \pm 2,51$  с; самки:  $n=160$ ,  $26,75 \pm 2,34$  с; 92,1%) (Рисунок 6). Наименьшая интенсивность каталепсии при этом регистрировалась у самцов в 24, наибольшая – в 15 ч. Подобная оценка поведения у самок выявила минимальный ЛП вертикализации в 9 и 21, максимальный – в 6 и 18 ч. Гендерные отличия при этом были заметнее в 15, 21, 24 ч, когда самцы примерно в 2 раза ( $p < 0,001$ ) продолжительнее сохраняли вертикальное положение.

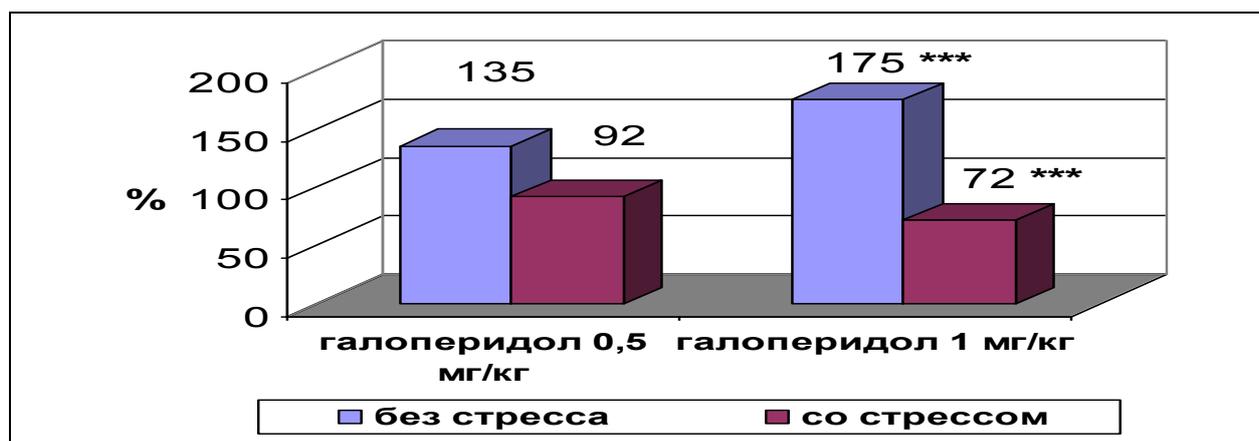


Рисунок 6 – Каталептогенная активность галоперидола у нестрессированных и стрессированных крыс-самок

Ось ординат – изменение среднесуточных ЛП самок крыс (%) относительно среднесуточных ЛП самцов крыс без и после стресса, принятых за 100%. Отличия статистически значимы: \*\*\* – при  $P < 0,001$  (критерий Стьюдента).

У стрессированных самок животных, получавших 1 мг/кг препарата, по отношению к показателям самцов каталепсия была достоверно слабее (самцы:  $n=160$ ,  $49,25 \pm 2,76$  с; самки:  $n=160$ ,  $35,26 \pm 2,44$  с; 71,6%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 6). Наименьший ЛП вертикализации у крыс-самцов был зарегистрирован в 3, 6, 15, 18 ч, наибольший – в 12 и 21 ч. У самок животных каталепсия была наиболее ограничена в 12 и 21 ч, а максимально выражена – в 9 ч. Наибольшие половые отличия в действии препарата наблюдались в 12 и 21 ч. Также, выявлено, что каталепсия у самцов по сравнению с самками была интенсивнее примерно в 3 раза ( $p < 0,001$ ).

\*\*\*

Стресс существенно снижает интенсивность галоперидоловой каталепсии у

самок крыс. После стресс-воздействия галоперидол вызывает более выраженную каталепсию у самцов, нежели у самок. Отчетливые половые различия в нейротропном эффекте галоперидола на фоне стресса выявляются днем и в ранние ночные часы.

### ***3.2.2. Стресс-индуцированное изменение каталептогенной активности галоперидола у крыс самок в разных стадиях эстрального цикла***

У стрессированных самок, получавших 0,5 мг/кг галоперидола, среднесуточная интенсивность каталепсии была больше в диэструсе  $\frac{1}{2}$  (диэструс  $\frac{1}{2}$ : 25,05±3,15 с; проэструс / эструс: 21,14±2,65 с; 84,4%). Однако в 6, 9, 12 ч продолжительность вертикализации была достоверно большей в проэструсе / эструсе. Впрочем, при тестировании в 24 ч величина ЛП в проэструсе / эструсе была меньше, чем у крыс в состоянии диэструса  $\frac{1}{2}$  (Рисунок 7).

На фоне препарата в дозе 1 мг/кг отмечали более выраженное среднесуточное каталептогенное действие в проэструсе / эструсе (диэструс  $\frac{1}{2}$ : 34,01±3,27 с; проэструс / эструс: 36,13±3,22 с; 106,3%). В течение суток существенное усиление каталепсии наблюдали в проэструсе / эструсе в 6, 12, 18 ч, по сравнению с крысами, пребывающими в диэструсе  $\frac{1}{2}$ . При проведении тестирования с началом эксперимента в 21 и 24 ч, наоборот, выраженность каталепсии была большей в фазу диэструса  $\frac{1}{2}$ .

Таким образом, интенсивность галоперидоловой (0,5; 1 мг/кг) каталепсии отчетливее в проэструсе / эструсе, достоверно в утренние, дневные и вечерние часы (светлое время суток), и в диэструсе  $\frac{1}{2}$  в ночное время.

На следующем этапе оценивали влияние стресса на показатели каталепсии у самок в одной и той же фазе ЭЦ. Для оценки эффекта стресс-процедуры за 100% принимались данные у особей, не подвергнутых стрессированию.

После стрессирования среднесуточное время вертикализации в диэструсе  $\frac{1}{2}$  при введении нейролептика в дозе 0,5 мг/кг ограничивалось (63,1%).

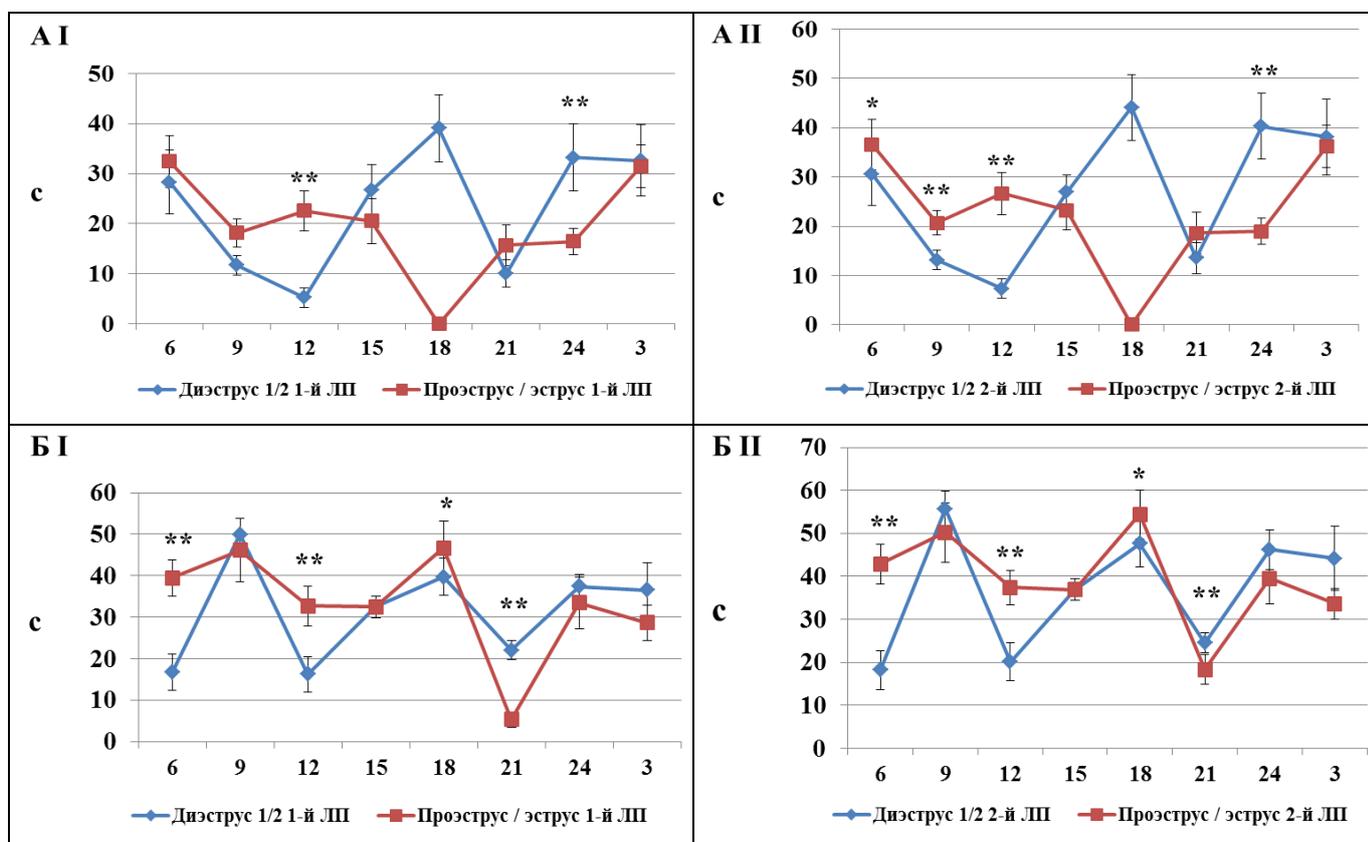


Рисунок 7 – Каталептогенная активность галоперидола у стрессированных самок крыс в разных стадиях эстрального цикла

А– 0,5 мг/кг, Б–1 мг/кг галоперидола. Ось абсцисс – время начала тестирования (час), ось ординат – ЛП (первый (I) и второй (II) (с). Статистически значимые отличия в проэструсе / эструсе по отношению к диэструсу ½ при: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

В течение суток достоверно менее интенсивная катаlepsия на фоне стресса отмечалась с 9 до 21 ч. Однако в 6 и 24 ч продолжительность вертикализации в стадии физиологического покоя была достоверно больше после стресс-воздействия в 3 и 5 раз соответственно (Рисунок 8, А I).

В фазе проэструс / эструс под влиянием стресса и нейролептика (0,5 мг/кг) достоверно снижался каталептогенный эффект галоперидола (55,1%;  $p < 0,01$ ). На протяжении суточного цикла стресс-индуцированное снижение каталептогенной активности так же, как и в диэструсе, отмечалось в утреннее, дневное и вечернее время с 9 до 21 ч. В 6 и 24 ч время удержания крысами заданного вертикального положения в стадии физиологического напряжения, как и в фазе физиологического покоя, было больше после стрессирования, нежели без него (Рисунок 8, А II). Однако выраженность сдвига при этом была меньше, составляла соответственно 2 и 1,3 раза.

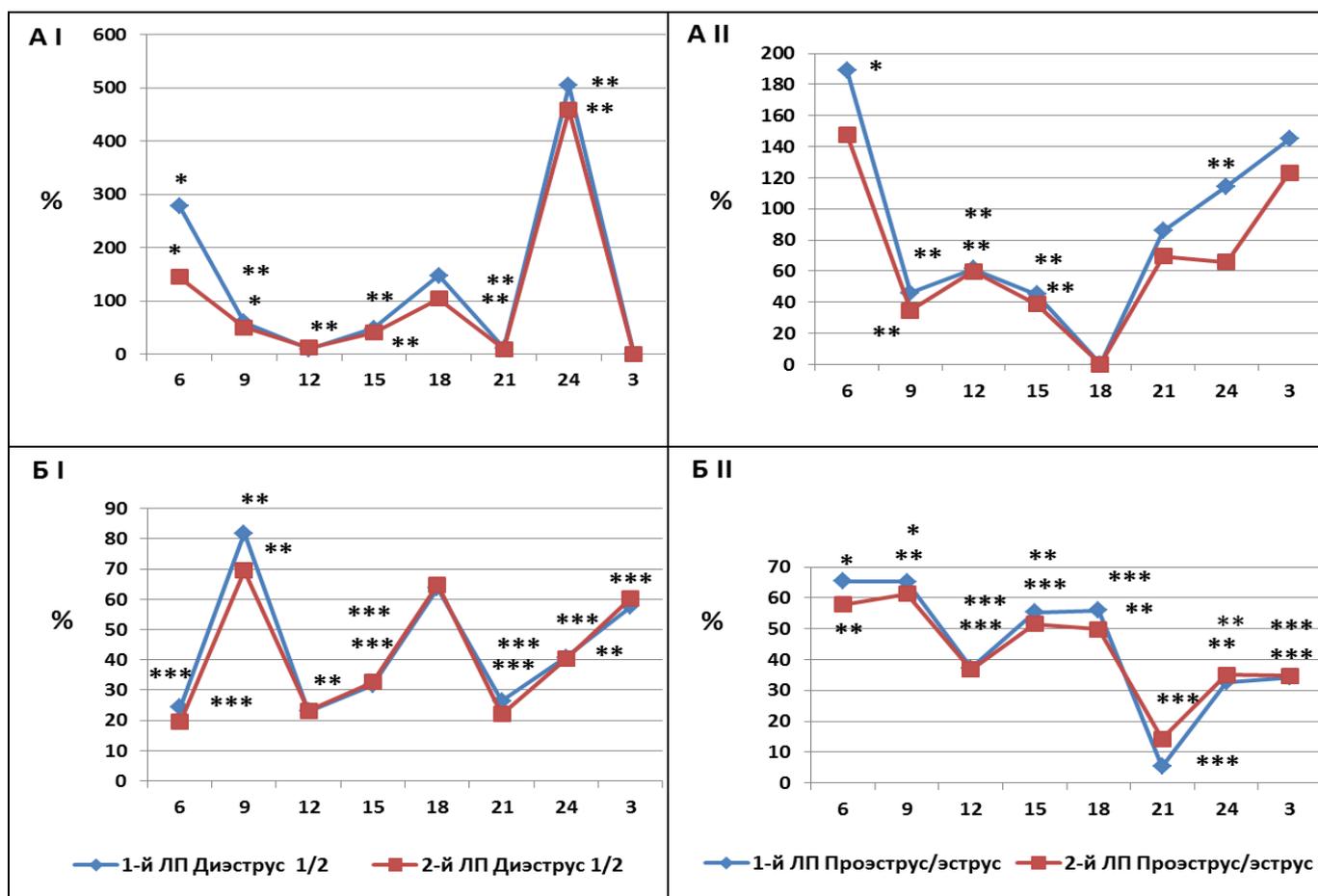


Рисунок 8 – Изменение каталептогенного эффекта галоперидола у самок крыс под воздействием стресса в разных стадиях эстрального цикла

А – галоперидол – 0,5 мг/кг, Б – галоперидол – 1 мг/кг. I – стадия диэструс  $\frac{1}{2}$ , II – стадия проэструс / эструс. Ось абсцисс – время тестирования, ось ординат – изменение (%) ЛП (первого и второго) относительно ЛП самок без стресса в соответствующей стадии ЭЦ, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

При введении препарата в большей дозе в стадии диэструс  $\frac{1}{2}$  отмечали еще более заметное стресс-индуцированное снижение среднесуточного ЛП вертикализации (40,4%;  $p < 0,001$ ). В течение суток в этой фазе ЭЦ интенсивность каталепсии наиболее заметно ограничивалась в 6, 12, 21 ч (Рисунок 8, Б I).

Снижение каталептогенного действия нейролептика в дозе 1 мг/кг под влиянием стресса регистрировали и в проэструсе / эструсе (40,7%;  $p < 0,001$ ). В эту стадию ЭЦ на протяжении суток каталепсия была менее интенсивна в 12 и 21 ч (Рисунок 8, Б II).

Важно, что выраженность каталепсии, независимо от стадии ЭЦ, была менее интенсивной у стрессированных животных в основном в светлое время суток.

Таким образом, показано более выраженное стресс-индуцированное ослабление галоперидоловой каталепсии в проэструсе / эструсе, чем в диэструсе  $\frac{1}{2}$ . На фоне стресса каталептогенный эффект галоперидола заметнее снижался в светлые часы суток.

\*\*\*

Стресс-воздействие ослабляет выраженность галоперидоловой каталепсии. Особенно заметно происходит ограничение интенсивности каталепсии в фазу проэструса / эструса. На фоне стресса каталептогенный эффект галоперидола наиболее заметно снижается в светлое время суток.

### 3.3. Изменение каталептогенной активности галоперидола в раннем периоде после кастрации у крыс самок

#### 3.3.1. Каталептогенное действие галоперидола в раннем периоде после овариоэктомии у крыс самок

Статистически значимых отличий между показателями ЛО и интактных самок не были выявлены, все последующие сравнения ЛП ОЭ самок проводили с данными интактных животных. Сравнение среднесуточной каталептогенной активности галоперидола в дозе 0,5 мг/кг у ОЭ и интактных самок (100%) не выявило статистически значимых отличий в ЛП (ОЭ самки:  $n=160$ ,  $36,15 \pm 5,92$  с; интактные самки:  $n=160$ ,  $37,12 \pm 4,49$  с; 97,4%) (рис. 9 Б). Впрочем, в течение суток у ОЭ крыс каталепсия была достоверно слабее, нежели у интактных особей в 9, 12, 18, 21 ч и интенсивнее в 6, 15, 24 ч (Рисунок 10 А).

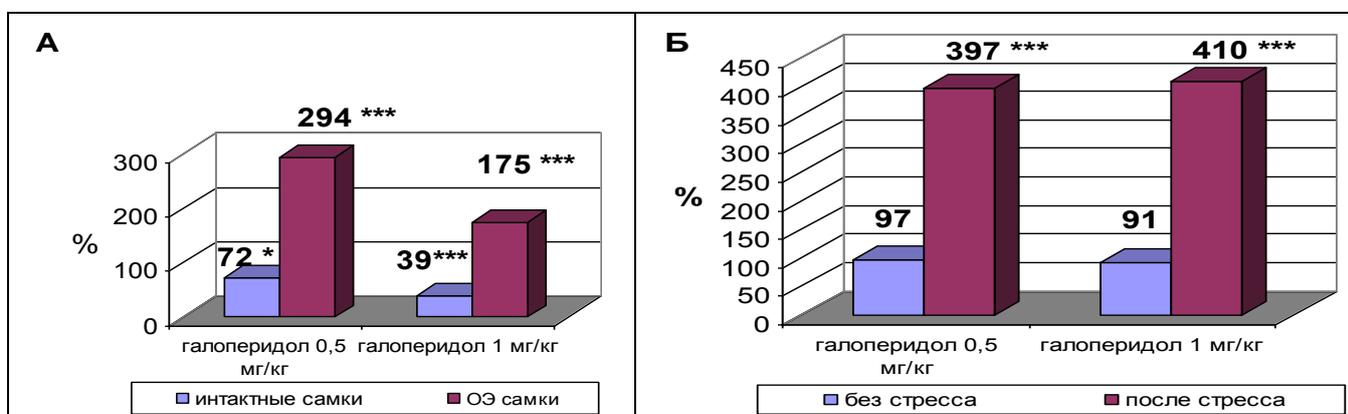


Рисунок 9 – Изменение каталептогенной активности галоперидола у кастрированных и интактных крыс самок без и под влиянием стресса

**А:** Изменение каталептогенной активности галоперидола у кастрированных самок и самок с сохранными гонадами после стресса. Ось ординат – изменение (%) среднесуточного ЛП самок относительно среднесуточных ЛП соответственно самок с сохранными гонадами и ОЭ самок без стресса, принятых за 100%.

**Б:** Изменение каталептогенного эффекта галоперидола у кастрированных самок без и после стресса. Ось ординат – изменение (%) среднесуточного ЛП самок относительно среднесуточных ЛП самок крыс с сохранными гонадами соответственно без и после стресса, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерий Стьюдента).

При использовании нейролептика в дозе 1 мг/кг у ОЭ животных средний ЛП был меньше, нежели у интактных крыс самок (ОЭ самки:  $n=160$ ,  $82,64 \pm 3,88$  с; интактные самки:  $n=160$ ,  $89,9 \pm 2,34$  с; 91,9%). В течение суточного цикла при этом каталептогенный эффект галоперидола у ОЭ животных был статистически значимо меньше в 6, 12, 21 ч и больше в 3 ч. (Рисунок 10 Б).

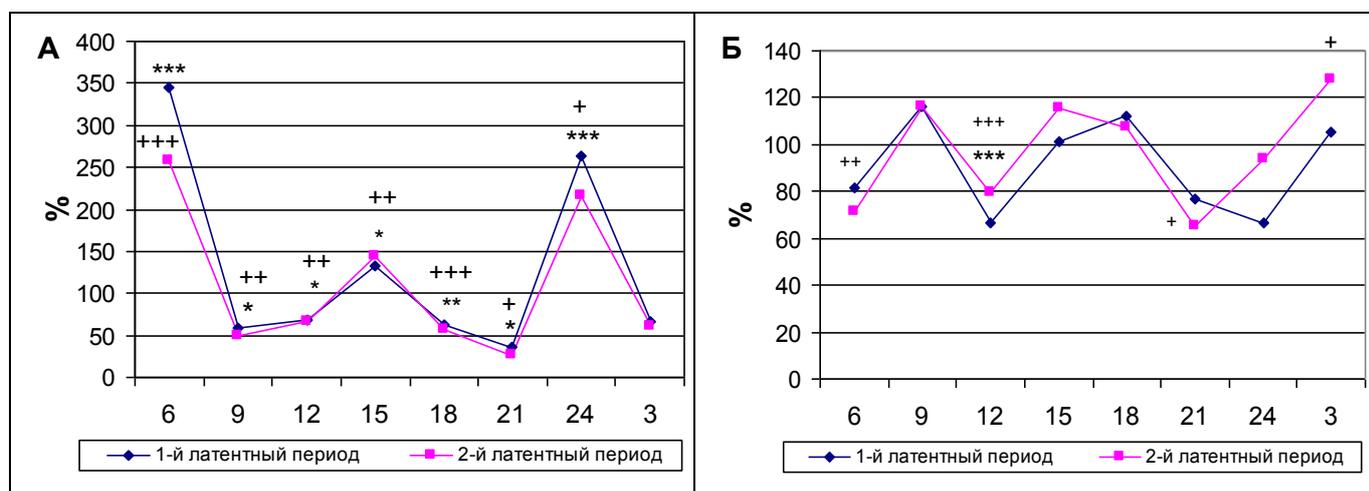


Рисунок 10 – Суточные изменения каталептогенной активности галоперидола у кастрированных крыс самок

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) ОЭ самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола относительно ЛП интактных крыс самок, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП с контрольными данными: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Следовательно, среднесуточное каталептогенное действие галоперидола (0,5; 1 мг/кг) ограничивалось у крыс самок после кастрации.

\*\*\*

Овариэктомия ограничивает каталептогенный эффект галоперидола у крыс самок.

### 3.3.2. Каталептогенная активность галоперидола у стрессированных самок крыс в раннем периоде после овариэктомии

У стрессированных ОЭ животных, получавших малую дозу нейролептика, по отношению с ОЭ самкам без стресса (данные приняты за 100 %) достоверно усиливалась катаlepsия (ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $106,12 \pm 7,09$  с; 293,6%;  $p < 0,001$ ). Наиболее отчетливое усиление катаlepsии в течение суток отмечалось в 21 ч (Рисунок 9 А; 11 А).

В дозе 1 мг/кг нейролептик у стрессированных ОЭ крыс также вызывал более выраженную катаlepsию, чем у самок без гонад и стресса ( $n=160$ ,  $144,45 \pm 6,17$  с; 174,79%;  $p < 0,001$ ). Усиление катаlepsии отмечали в течение суток, наиболее отчетливо в 6 и 12 ч, то есть, ранним утром и днем – в светлые часы суток (Рисунок 9 А; 11, Б).

Сравнение каталептогенного эффекта галоперидола у ОЭ крыс, подвергнутых стрессу, с действием препарата у интактных стрессированных самок (данные приняты за 100%) выявило еще большее дозозависимое усиление каталепсии в течение суток: 396,7% при введении в дозе 0,5 мг/кг и 409,7% при использовании дозы 1,0 мг/кг ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 9, Б). Этот эффект в течение суточного цикла был стабилен.

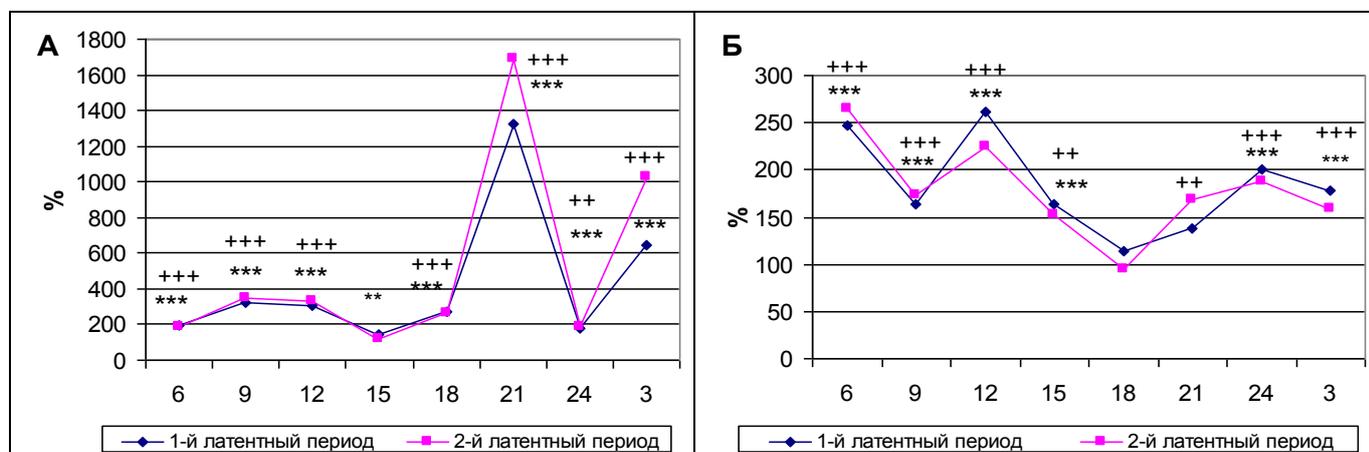


Рисунок 11 – Суточные изменения каталептогенной активности галоперидола у стрессированных кастрированных крыс самок

Ось абсцисс – время начала тестирования (час). Ось ординат – изменение (%) ЛП стрессированных ОЭ самок, получавших галоперидол в дозах 0,5 мг/кг (А) и 1 мг/кг (Б) (первый и второй ЛП) относительно показателей ЛП ОЭ самок без стресса, принятых за 100%. Отличия статистически значимы при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Следовательно, выявлено стрессиндуцированное снижение каталептогенного действия галоперидола у интактных и усиление у ОЭ крыс самок. Стрессирование в условиях овариэктомии смещает акрофазу циркадианного ритма каталептогенной активности галоперидола у самок крыс.

\*\*\*

Стресс на фоне кастрации заметно усиливает галоперидоловую каталепсию у самок крыс. После стресс-воздействия и овариэктомии акрофаза циркадианного ритма каталептогенной активности галоперидола у самок смещается.

### 3.4. Каталептогенная активность галоперидола у крыс самок в позднем периоде после овариоэктомии

#### 3.4.1. Интенсивность галоперидоловой катаlepsии у крыс самок в позднем периоде после овариоэктомии

В позднем периоде после кастрации у самок, получавших галоперидол в дозе 0,5 мг/кг (100% – ОЭ особи в раннем периоде), выявлено заметное ослабление интенсивности катаlepsии по сравнению с ранним периодом (ОЭ в ранних сроках:  $n=160$ ,  $36,15 \pm 5,92$  с; ОЭ в позднем периоде:  $n=160$ ,  $23,58 \pm 1,67$  с; 65,2%;  $p < 0,05$ ) (Рисунок 12 А). При этом на протяжении суточного цикла каталептогенная активность нейролептика у крыс без гонад была достоверно ниже в 15, 18, 21, 24, 6 ч, то есть вечером, ночью и ранним утром – преимущественно в темные часы суток (Рисунок 13 А).

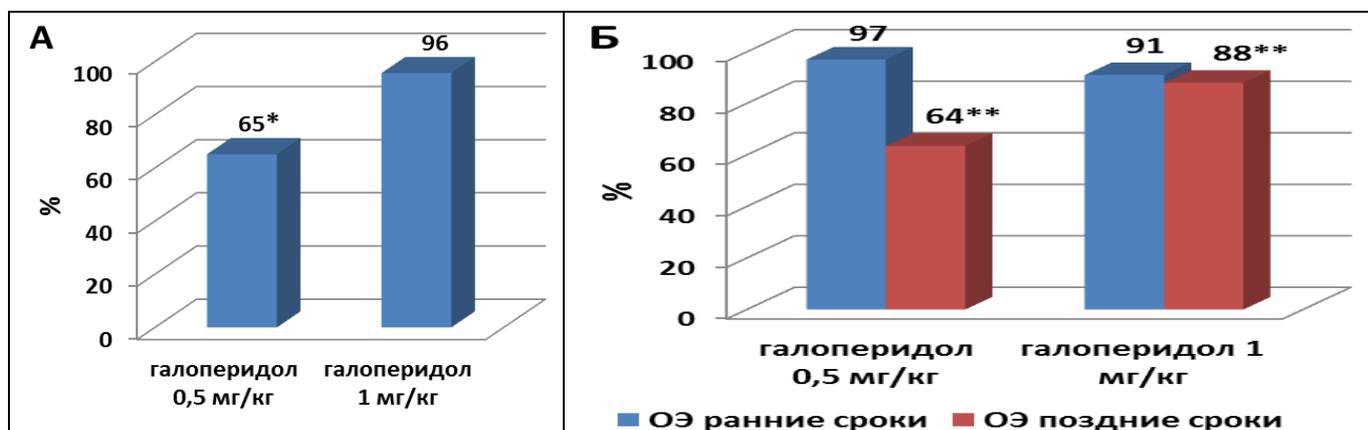


Рисунок 12 – Изменение каталептогенного эффекта галоперидола у овариоэктомированных самок животных в поздних периодах после гонадэктомии

**А:** Изменение интенсивности галоперидоловой катаlepsии у самок крыс в поздних сроках после кастрации. Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛПИ ОЭ самок в поздних сроках после кастрации относительно среднесуточных ЛПИ ОЭ самок в ранних сроках после овариоэктомии, принятых за 100%.

**Б:** Интенсивность галоперидоловой катаlepsии у ОЭ самок в ранних и поздних периодах после гонадэктомии. Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛПИ ОЭ самок в ранних и поздних сроках после кастрации относительно среднесуточных ЛПИ интактных самок, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$  (критерий Стьюдента).

На фоне большей дозы галоперидола отмечалась тенденция к снижению среднесуточного показателя катаlepsии у ОЭ животных в позднем периоде после удаления гонад в сравнении с ранним периодом (ОЭ самки в ранних сроках:  $n=160$ ,  $82,64 \pm 3,88$  с; ОЭ самки в позднем периоде:  $n=160$ ,  $79,1 \pm 2,26$  с; 95,7%).

Каталептогенная активность препарата в течение суток у ОЭ крыс была несколько ниже вечером и выше днем (Рисунок 12, А; 13 Б).

Таким образом, каталептогенный эффект галоперидола в дозе 0,5 мг/кг у крыс без яичников в позднем периоде после овариоэктомии ограничивался по сравнению с ранними сроками.

Сравнение среднесуточной выраженности каталепсии у ОЭ крыс в поздних сроках после кастрации и у интактных самок, получавших 0,5 мг/кг галоперидола (100% – интактные особи), выявило заметное ограничение активности нейролептика (63,5%,  $p < 0,01$ ) (Рисунок 12, Б). При этом выраженность каталепсии у крыс без яичников была статистически значимо слабее, чем у интактных самок в 9 и 18 ч (Рисунок 14, А).

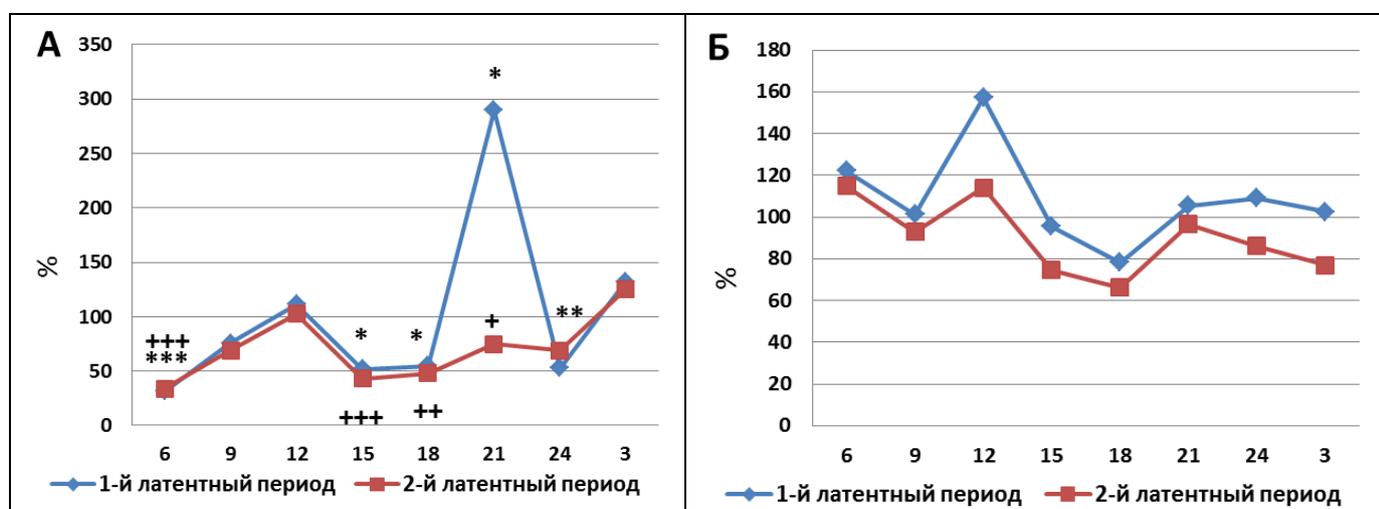


Рисунок 13 – Суточные изменения каталептогенного эффекта галоперидола у крыс самок в поздних сроках после овариоэктомии

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) ОЭ крыс-самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола в позднем периоде после овариоэктомии (первый и второй ЛП) относительно показателей ОЭ животных в ранних сроках после кастрации, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

При использовании галоперидола в большей дозе (1мг/кг) средний ЛП у ОЭ крыс в поздних сроках также был меньше, нежели у интактных особей (88%,  $p < 0,01$ ) (Рисунок 12, Б). Каталепсия у самок без яичников при тестировании на протяжении суток была статистически значимо слабее в 21 ч (Рисунок 14, Б).

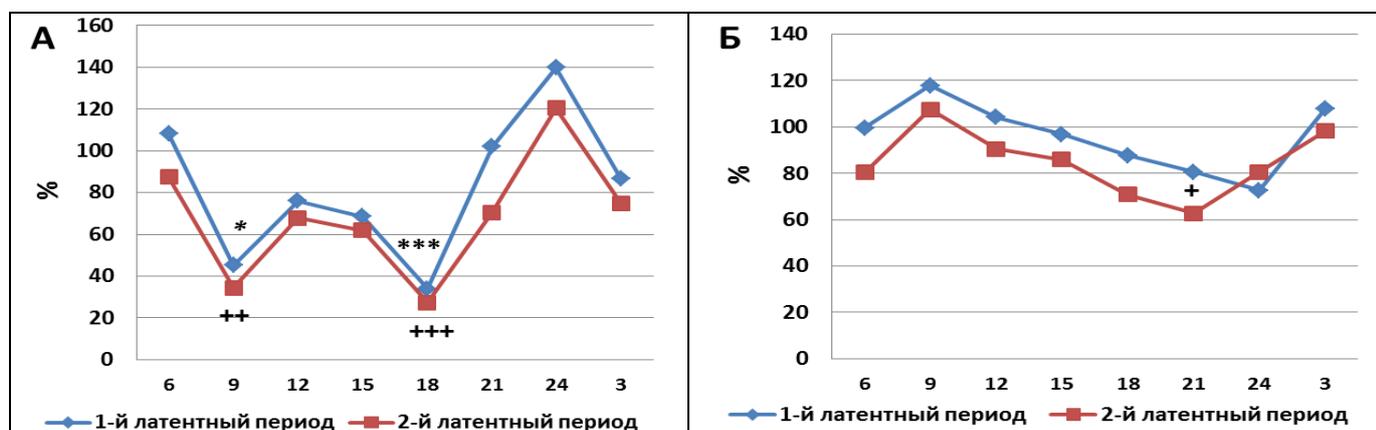


Рисунок 14 – Циркадианные изменения каталептогенного действия галоперидола у крыс самок в позднем периоде после овариоэктомии

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) ОЭ крыс самок, получавших 0,5 мг/кг (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола после овариоэктомии в поздних сроках (первый и второй ЛП) относительно показателей интактных самок, принятых за 100% –. Достоверные отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Следовательно, каталептогенный эффект галоперидола (0,5; 1 мг/кг) у ОЭ животных в позднем периоде после овариоэктомии по сравнению с действием у интактных самок ограничивался. Снижение интенсивности катаlepsии в позднем периоде после овариоэктомии было выраженнее, нежели в ранних сроках.

При сравнении действия нейролептика в меньшей дозе у кастрированных самок и интактных самцов (100% – интактные самцы) выявили некоторое ограничение средней интенсивности катаlepsии в поздних сроках после овариоэктомии (86,3%). В течение суток выраженность катаlepsии у крыс без яичников была статистически значимо слабее, чем у интактных самцов в 9 и 12 ч.

При применении галоперидола в дозе 1мг/кг средний ЛП у ОЭ животных в позднем периоде был больше, чем у интактных самцов (154,4%,  $p < 0,001$ ). На протяжении суток при этом катаlepsии была достоверно интенсивнее у самок без гонад в 3, 6, 12, 15 и 24 ч.

Каталептогенный эффект нейролептика у самок животных в поздних сроках после кастрации по сравнению с интактными самцами ограничивался при использовании препарата в дозе 0,5 мг/кг и усиливался в случае применения дозы 1 мг/кг.

\*\*\*

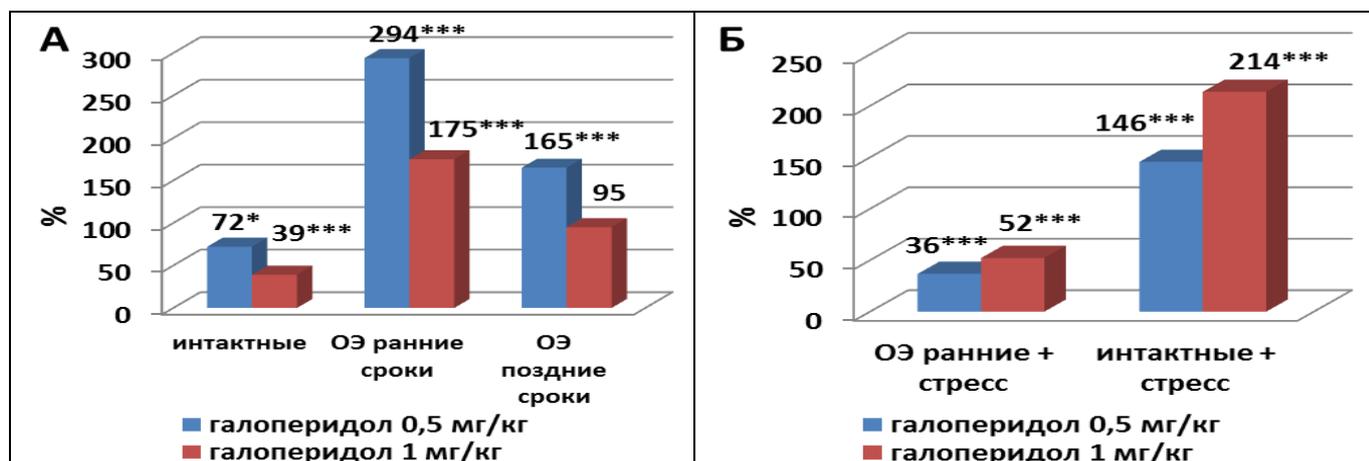
Интенсивность галоперидоловой катаlepsии снижена у крыс самок в

поздних сроках после кастрации. Ослабление каталепсии в позднем периоде более выражено, нежели в ранних сроках после овариоэктомии.

Каталептогенная активность нейролептика у крыс самок в поздних сроках после удаления гонад по сравнению с интактными самцами ограничивалась при использовании дозы 0,5 мг/кг и усиливалась при применении дозы 1 мг/кг.

### ***3.4.2. Каталептогенная активность галоперидола у стрессированных овариэктомированных крыс-самок в позднем периоде после овариоэктомии***

При тестировании в позднем периоде после кастрации у стрессированных животных, получавших 0,5 мг/кг галоперидола, в сравнении с ОЭ самками без стресса (данные приняты за 100%) достоверно усиливалась средняя интенсивность каталепсии (ОЭ самки со стрессом: n=160;  $38,96 \pm 2,63$  с; 165,2%;  $p < 0,001$ ). В течение суток наиболее отчетливое усиление каталептогенной активности отмечалось в 3, 6 и 9 ч, то есть ночью и утром (Рисунок 15 А; 16 А).



**Рисунок 15 – Влияние стресса на каталептогенное действие галоперидола у интактных и овариоэктомированных самок в ранних и поздних периодах после гонадэктомии**

**А:** ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛПИ стрессированных самок с сохранными гонадами и ОЭ самок в ранних и поздних периодах после кастрации относительно среднесуточных ЛПИ соответственно нестрессированных интактных и ОЭ самок в ранних и поздних сроках после овариоэктомии, принятых за 100%. **Б:** ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛПИ стрессированных ОЭ самок в поздних сроках после кастрации относительно среднесуточных ЛПИ стрессированных ОЭ в ранних сроках после кастрации и интактных самок, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента).

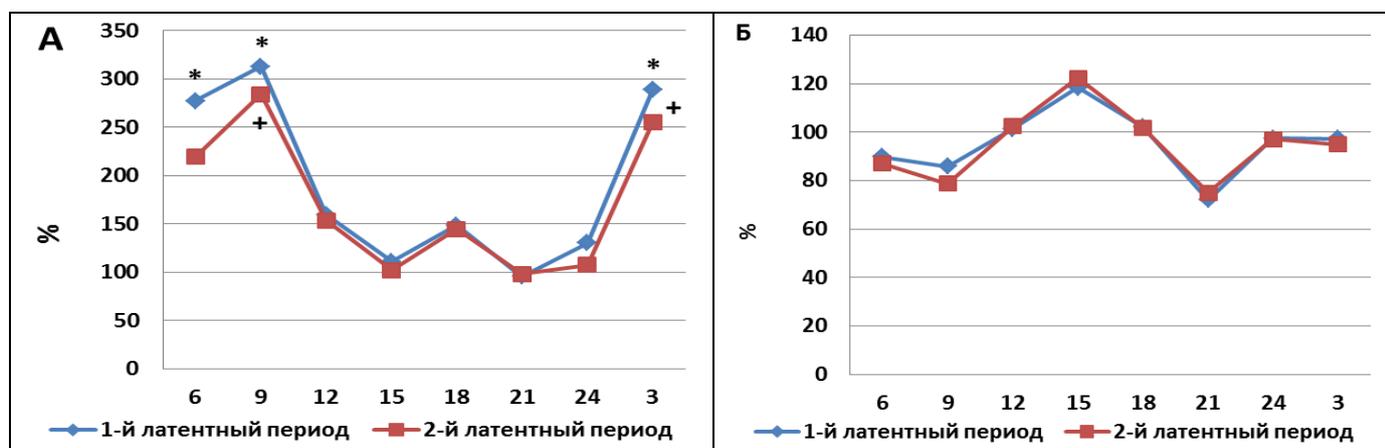


Рисунок 16 – Суточные изменения каталептогенного эффекта галоперидола у стрессированных крыс-самок в поздних сроках кастрации

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛПИ (%) стрессированных ОЭ самок животных, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола в поздних сроках после кастрации (первый и второй ЛПИ) относительно показателей ОЭ самок без стресса в позднем периоде после кастрации, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛПИ: \* (+) – при  $P < 0,05$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

В дозе 1 мг/кг нейролептик у стрессированных самок в позднем периоде после кастрации вызывал несколько менее выраженную каталепсию, нежели у особей без гонад и стресса ( $n=160$ ,  $144,45 \pm 6,17$  с) (Рисунок 15 А; 16, Б). Следовательно, стрессирование в поздних сроках после кастрации усиливает галоперидоловую (0,5 мг/кг) каталепсию у самок крыс.

Сравнение каталептогенного эффекта нейролептика у самок, подвергнутых стрессу в ранних (принято за 100%) и поздних сроках после кастрации выявило заметное ослабление каталепсии в позднем периоде: 36,7% при использовании в дозе 0,5 мг/кг и 52,2% при введении дозы 1,0 мг/кг ( $p < 0,001$ ). Этот эффект был стабилен на протяжении суток и более выражен в ночные и утренние часы (Рисунок 15 Б, 17 А, Б).

Таким образом, галоперидоловая каталепсия на фоне стресса в поздних сроках после кастрации менее интенсивна, нежели в раннем периоде. Потенцирующее каталептогенную активность галоперидола действие стресса в поздних сроках кастрации вдвое слабее, чем в раннем периоде.

Сравнение каталептогенного эффекта препарата у самок, подвергнутых стрессу в позднем периоде после удаления гонад, с действием у интактных стрессированных самок (данные приняты за 100%) выявило дозозависимое усиление каталепсии в течение суток: 145,6% при введении дозы 0,5 мг/кг и

213,7% при использовании дозы 1,0 мг/кг ( $p < 0,001$ ). Этот эффект был почти в 2 раза менее выражен, нежели в ранних сроках после овариоэктомии (Рисунок 15, Б; 9,Б).

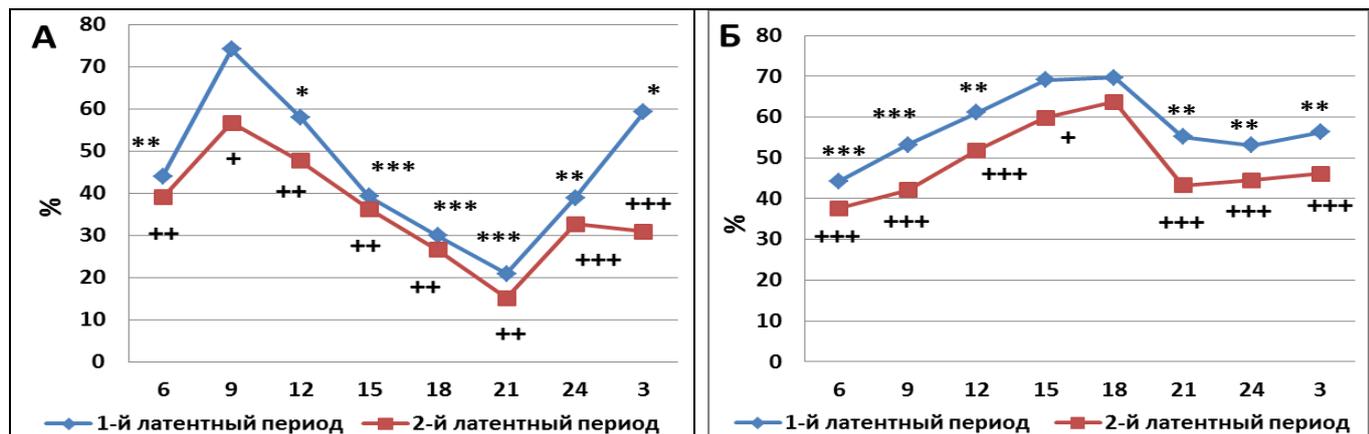


Рисунок 17 – Суточные изменения каталептогенного эффекта галоперидола

у стрессированных овариоэктомированных крыс-самок в позднем периоде после удаления гонад по сравнению с ранними сроками

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) стрессированных ОЭ самок животных, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола в поздних сроках после кастрации (первый и второй ЛП) относительно ЛП стрессированных ОЭ самок в ранних сроках после кастрации, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Стресс ослабляет каталепсию у интактных самок, однако после кастрации в ранних сроках стресс соответственно почти в 3 и 1,75 раза усиливает каталептогенный эффект нейролептика соответственно в малой и большой дозах (Рисунок 15, А, Б). После кастрации в позднем периоде по сравнению с ранними сроками стрессирование почти вдвое менее интенсивно повышает галоперидоловую каталепсию. Потенцирующий эффект стресс-воздействия более, чем в 1,5 раза, сильнее при использовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг.

\*\*\*

Стрессирование в поздних сроках после кастрации усиливает галоперидоловую (0,5 мг/кг) каталепсию у самок крыс. Галоперидоловая каталепсия на фоне стресса в поздних сроках почти вдвое менее интенсивна, нежели в раннем периоде. Потенцирующий эффект стресса более, чем в 1,5 раза, сильнее при использовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг.

Стрессирование вдвое менее интенсивно усиливает галоперидоловую каталепсию в позднем периоде после удаления гонад по сравнению с ранними сроками.

### ***3.5. Изменение каталептогенного эффекта галоперидола у овариоэктомированных эстрогенизированных крыс-самок***

#### ***3.5.1. Действие синэстрола и галоперидола на крыс-самок в ранних сроках после кастрации***

Сравнение среднесуточного ЛП при использовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг у ОЭЭ животных с данными крыс-самок без гонад, изолированно получавших нейролептик (100%), выявило уменьшение интенсивности каталепсии (ОЭ самки:  $n=160$ ,  $36,15 \pm 5,92$  с; эстрогенизированные ОЭ самки:  $n=160$ ,  $21,43 \pm 5,27$  с; 59,3%) (Рисунок 18, Б). В течение суток выраженность каталепсии у ОЭ крыс, получавших эстрогенное средство, была статистически значимо слабее, чем у ОЭ крыс-самок без синэстрола в 3, 6, 15, 24 ч и заметнее в 18, 21 ч (Рисунок 19, А). Следовательно, эстрогенный препарат проявлял угнетающее действие, однако в вечернее время отмечался потенцирующий эффект синэстрола.

При введении большей дозы нейролептика с синэстролом средний ЛП вертикализации у ОЭ животных был немного больше, чем у особей без яичников, получавших один галоперидол (ОЭ самки:  $n=160$ ,  $82,64 \pm 3,88$  с; эстрогенизированные ОЭ самки:  $n=160$ ,  $100,2 \pm 12,1$  с; 121,3%). В течение суток при этом каталепсия у ОЭЭ крыс была достоверно менее интенсивна в 6, 24 ч и сильнее выражена в 3, 9, 12, 18, 21 ч при сравнении с неэстрогенизированными самками (Рисунок 18, Б; 19, Б).

Таким образом, каталептогенный эффект галоперидола в дозе 0,5 мг/кг ослаблялся у ОЭ животных после эстрогенизации, отчетливо ночью, утром и в дневные часы, преимущественно в светлое время суток, и усиливалась в вечернее время.

Нейролептик в большей дозе – 1 мг/кг – в комбинации с синэстролом вызывал более интенсивную каталепсию у крыс-самок без яичников утром, днем и вечером – в светлые часы суток. Синэстрол в зависимости от дозы нейролептика и времени тестирования проявлял модулирующие свойства: для двух использованных доз галоперидола демонстрировал потенцирующее каталепсию действие в вечерние

часы и угнетающее влияние в раннее утреннее время (Рисунок 18 А, Б; 19 А, Б).

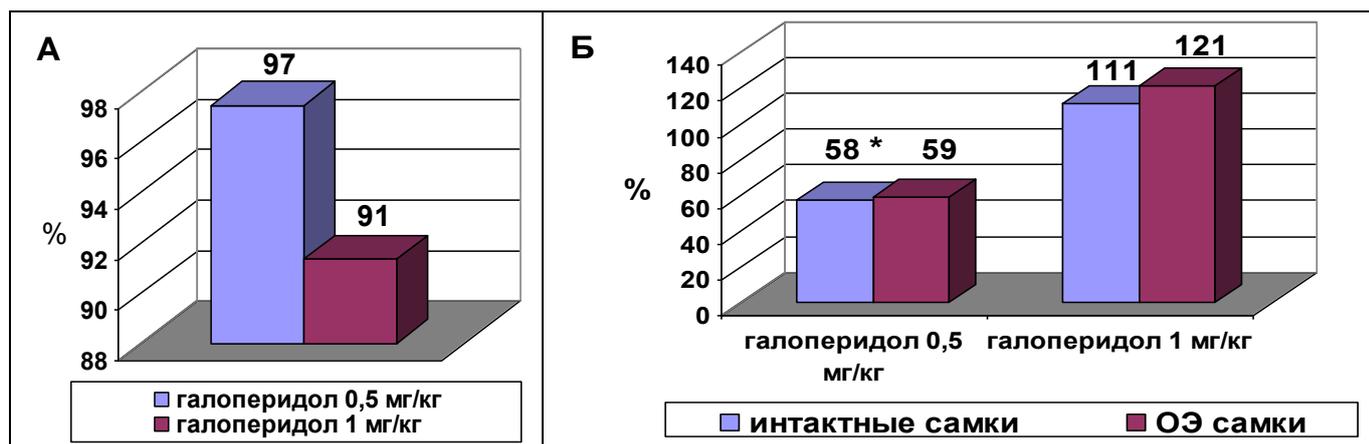


Рисунок 18 – Изменение интенсивности галоперидоловой катаlepsии у крыс-самок без гонад до и после эстрогенизации

**А:** Ось ординат – изменение ЛП (%) ОЭ крыс-самок относительно среднесуточных ЛП интактных крыс-самок, принятых за 100%.

**Б:** Ось ординат – изменение ЛП (%) эстрогенизированных крыс-самок без гонад относительно среднесуточных ЛП соответственно интактных и ОЭ крыс-самок, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$  (критерий Стьюдента).

Сравнение средних показателей вертикализации при введении малой дозы нейролептика у ОЭЭ и интактных крыс-самок (100% – ЛП интактных самок животных) показало заметно низкую катаlepsитогенную активность на фоне синэстрола (эстрогенизированные ОЭ самки:  $n=160$ ,  $21,63 \pm 5,27$  с; интактные самки:  $n=160$ ,  $37,12 \pm 4,49$  с; 57,73%;  $p < 0,05$ ) (рис. 18, Б). Катаlepsия в течение суток у ОЭЭ животных была достоверно менее выражена, нежели у интактных крыс-самок, в 6, 9, 12, 15 и 3 ч – преимущественно в светлое время суток (рис. 20, А). Впрочем, в вечерние часы на фоне комбинации нейролептика с синэстролом ЛП вертикализации у самок без яичников был выше, чем у интактных особей, хотя сдвиг и не был статистически значим. Возможно, вечером эстрогенный препарат способствовал восстановлению нейротропного эффекта галоперидола у животных без яичников до уровня действия у интактных особей, проявляя потенцирующие свойства.

При введении нейролептика в большей дозе с синэстролом среднесуточный показатель сохранения вертикальной позы у ОЭ крыс имел тенденцию к увеличению по сравнению с интактными особями (эстрогенизированные ОЭ самки:  $n=160$ ,

100,2±12,05 с; интактные самки: n=160; 89,9±2,34 с; 111,5%). Выраженность катаlepsии при этом в течение суток у эстрогенизированных крыс без яичников была статистически значимо ниже в 6, 24 и выше в 3, 9, 18 ч (Рисунок 18 Б; 20, Б).

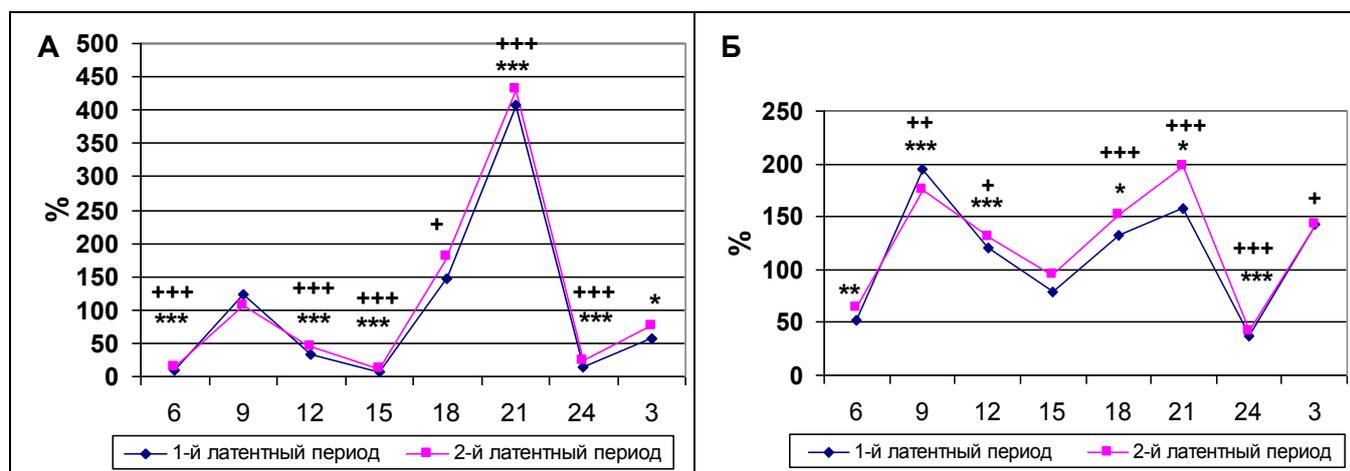


Рисунок 19 – Суточные изменения каталептогенного действия галоперидола у овариэктомированных эстрогенизированных крыс-самок по сравнению с показателями овариэктомированных самок

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) ЭОЭ самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола относительно ЛП ОЭ животных без эстрогенизации, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

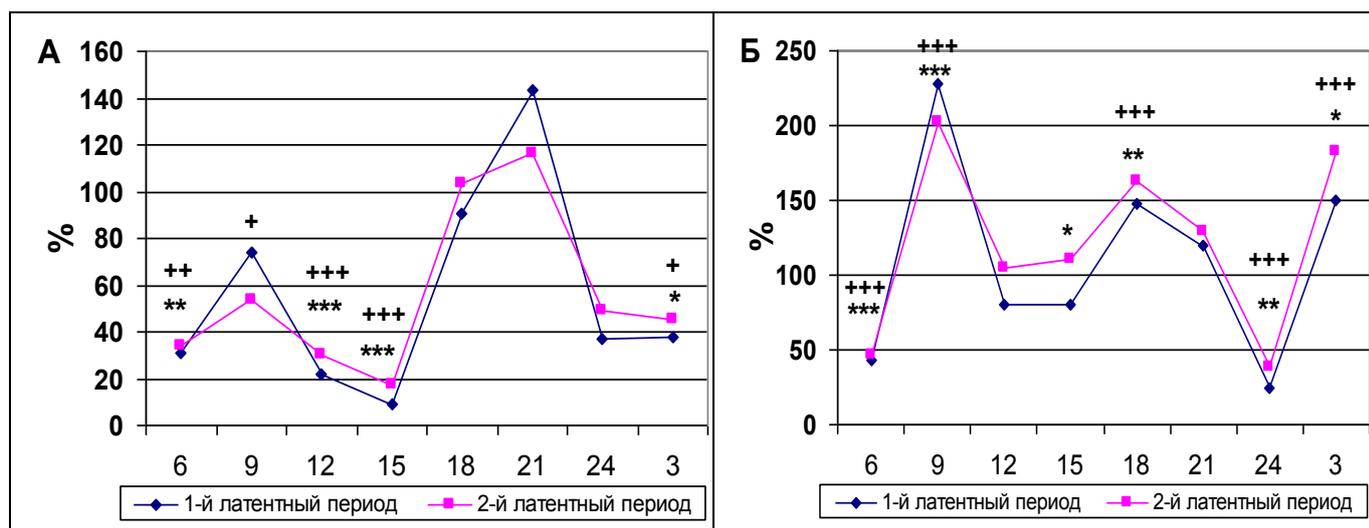


Рисунок 20 – Суточные изменения каталептогенного эффекта галоперидола у овариэктомированных эстрогенизированных крыс-самок по сравнению с действием у интактных самок животных

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ордина – изменение (%) ЛП ЭОЭ самок на фоне галоперидола 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) относительно ЛП интактных самок, принятых за 100%. Отличия статистически значимы при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Следовательно, в сочетании с большей дозой нейролептика потенцирующий эффект синэстрола проявлялся отчетливее и отмечался в светлое время суток.

Для двух исследованных доз нейролептика синэстрол демонстрировал угнетающее каталепсию действие в утренние часы и потенцирующее влияние в вечернее время (Рисунок 18-20).

Таким образом, у ОЭЭ животных по сравнению с интактными особями ослаблялась среднесуточная каталептогенная активность нейролептика в меньшей дозе. Выраженность каталепсии при применении синэстрола и большей дозы галоперидола была несколько выше активности препарата у интактных крыс-самок.

\*\*\*

Эстрогенизация при овариоэктомии вызывает тенденцию к ослаблению средней каталептогенной активности галоперидола в дозе 0,5 мг/кг и к усилению при использовании в дозе 1 мг/кг. Для двух исследованных доз нейролептика синэстрол демонстрирует угнетающее каталепсию действие в утренние часы и потенцирующее влияние в вечернее время. Потенцирующее действие синэстрола в ранних сроках после кастрации заметнее проявляется для галоперидола в большей дозе (1 мг/кг).

### ***3.5.2. Действие галоперидола и синэстрола на крыс-самок в позднем периоде после овариоэктомии***

Сравнение в поздних сроках после кастрации среднего ЛП вертикализации при введении нейролептика в дозе 0,5 мг/кг у ОЭЭ крыс с показателями ОЭ самок (100%) выявило некоторое сокращение времени удержания приданной позы (эстрогенизированные в позднем периоде ОЭ самки:  $n=160$ ,  $21,57 \pm 1,48$  с; 91,5%) (Рисунок 21, А). При этом на протяжении суточного цикла отмечали небольшое ограничение выраженности каталепсии днем и в вечерние часы, а в ночное и утреннее время – слабое усиление.

При введении большей дозы галоперидола средний ЛП сохранения вертикальной позы у эстрогенизированных в позднем периоде ОЭ крыс-самок был меньше, чем у ОЭ животных в поздних сроках без синэстрола (ОЭ самки:

n=160,  $82,64 \pm 3,88$  с; эстрогенизированные в позднем периоде ОЭ самки: n=160,  $68,2 \pm 2,89$  с; 86,3%,  $p < 0,01$ ) (Рисунок 21, А). Выраженность каталепсии на протяжении суток у ОЭЭ крыс была ниже днем, вечером и ночью и немного выше ранним утром по сравнению с ОЭ самками.

Следовательно, среднесуточная каталептогенная активность галоперидола (1,0 мг/кг) ослаблялась у ОЭ крыс под влиянием эстрогенизации в поздних сроках.

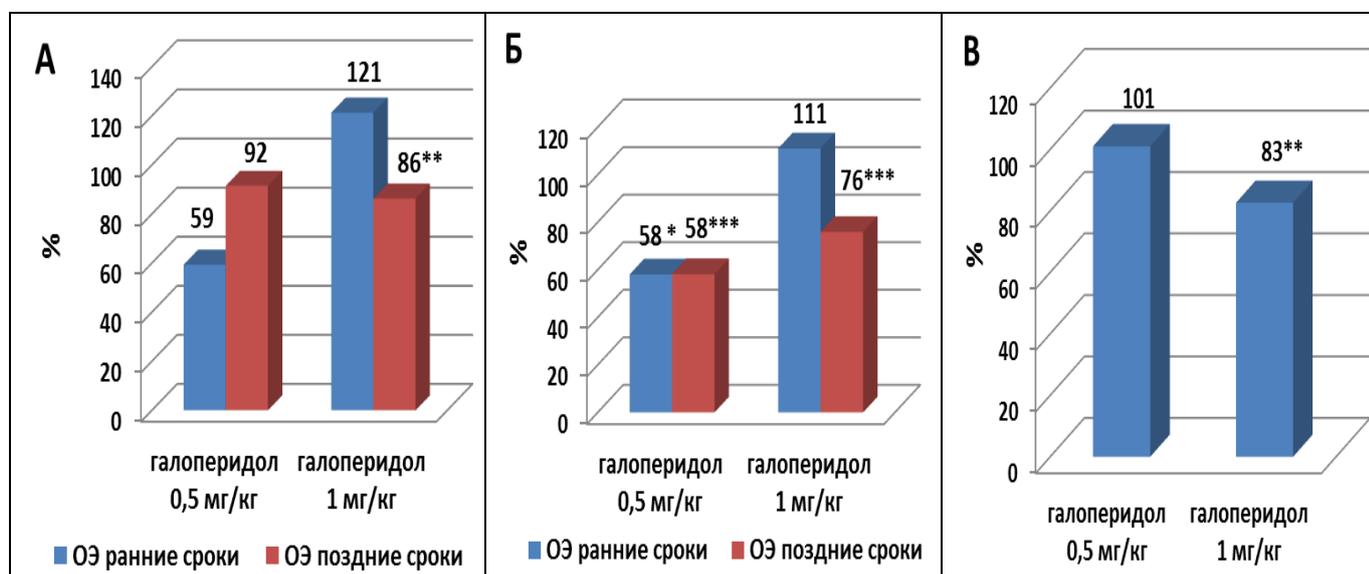


Рисунок 21 – Изменение каталептогенного действия галоперидола у овариоэктомированных самок, эстрогенизированных в раннем и позднем периодах после кастрации.

**А:** ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП ЭОЭ самок в раннем и позднем периодах после кастрации, относительно среднесуточных ЛП не эстрогенизированных ОЭ самок соответственно в ранних и поздних сроках после кастрации, принятых за 100%. **Б:** ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП ЭОЭ самок в раннем и позднем периодах после кастрации, относительно среднесуточных ЛП интактных самок животных, принятых за 100%. **В:** ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП ЭОЭ самок крыс в поздних сроках после кастрации относительно среднесуточных ЛП ЭОЭ самок в раннем периоде после овариоэктомии, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ . \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерий Стьюдента).

Сравнение среднего ЛП вертикализации при использовании меньшей дозы нейролептика у ОЭЭ крыс в поздних и ранних сроках после кастрации не выявило изменений (Рисунок 21, В). В течение суток однако выраженность каталепсии у самок без гонад, получавших синэстрол в поздних сроках, была существенно ниже, чем у ОЭ особей с эстрогенным средством в раннем периоде в 18 ч и достоверно выше в 3, 6, 15 и 24 ч (Рисунок 22, А).

При введении большей дозы нейролептика средний ЛП сохранения приданной позы у эстрогенизированных в позднем периоде ОЭ животных был

меньше, чем у ОЭЭ самок, в ранних сроках получавших синэстрол (82,6%,  $p < 0,01$ ; 100% – ЛП ОЭ эстрогенизированных в раннем периоде самок). В течение суток при этом интенсивность катаlepsии у ОЭЭ крыс была ниже в 9, 15, 18, 21, 3 и выше в 9 ч (Рисунок 21, В; 22, Б).

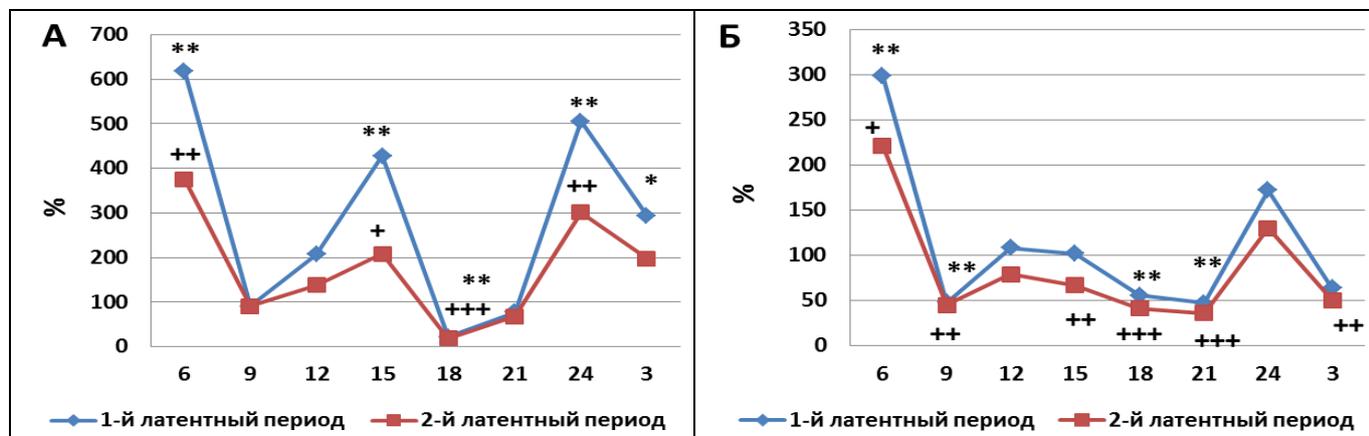


Рисунок 22 – Суточные изменения катаlepsогенной активности галоперидола у овариоэктомированных самок крыс, эстрогенизированных в позднем периоде, по сравнению с показателями кастрированных самок, эстрогенизированных в ранних сроках

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) ЭОЭ крыс-самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола в поздних и ранних сроках после кастрации (первый и второй ЛП) относительно показателей ЭОЭ самок в ранних сроках, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Таким образом, катаlepsогенная активность галоперидола в большей дозе у ОЭ крыс под влиянием эстрогенизации в поздних сроках по сравнению с ранним периодом ослаблялась днем, вечером и ночью и усиливалась ранним утром. В поздних сроках после удаления яичников, по сравнению с ранними сроками, преимущественно отмечалось ингибирующее действие синэстрола, а в ранние утренние часы – потенцирующее влияние.

Для галоперидола в меньшей дозе у ОЭ крыс-самок в поздних сроках по сравнению с ранним периодом преимущественно наблюдалось потенцирующее катаlepsию действие синэстрола, только в вечерние часы – ингибирующее влияние.

Для синэстрола выявлены модулирующие свойства, зависящие от использованной дозы нейролептика и времени суток. В поздних сроках после кастрации по сравнению с ранним периодом потенцирующий эффект

эстрогенного препарата для галоперидола в двух исследованных дозах показан в утренние часы, а ингибирующие свойства – вечером.

Сравнение средних показателей ЛП при применении малой дозы препарата у эстрогенизированных в позднем периоде ОЭ животных с показателями интактных крыс-самок (100%) показало заметно низкую интенсивность каталепсии у особей без гонад (58,1%;  $p < 0.001$ ) (Рисунок 21, Б). Интенсивность каталепсии в течение суток у ОЭЭ самок была статистически значимо ниже в 9, 12, 15 и 18 ч и становилась равной, либо превышала уровень у интактных самок в ночное и утреннее время (Рисунок 23, А). Эстрогенный препарат в позднем периоде после кастрации способствовал восстановлению каталептогенного эффекта галоперидола в дозе 0,5 мг/кг в ночные и ранние утренние часы, то есть, в темное время суток.

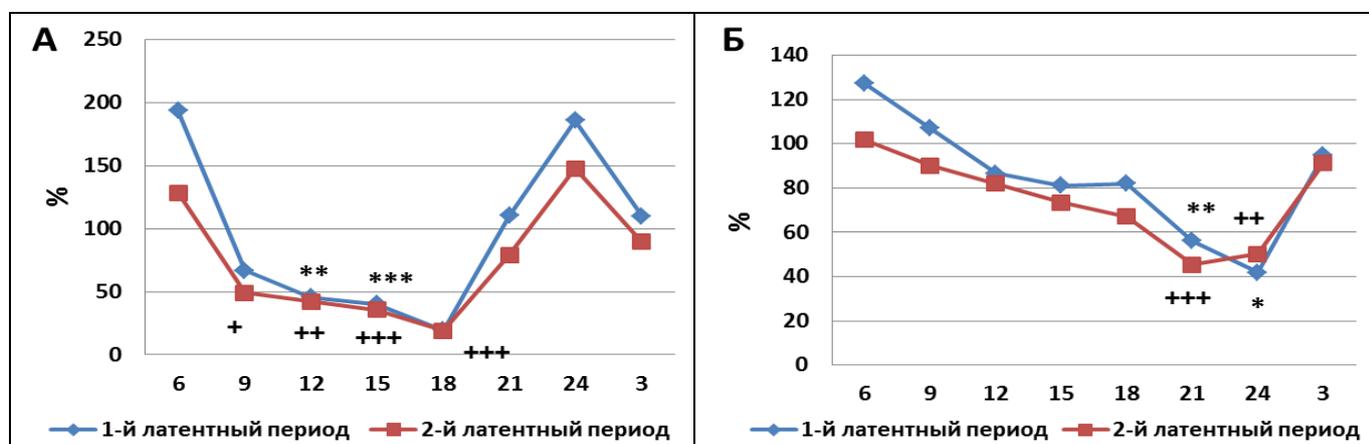


Рисунок 23 – Суточные колебания каталептогенного эффекта галоперидола у кастрированных эстрогенизированных в позднем периоде самок животных по сравнению с показателями интактных самок

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение (%) ЛП ЭОЭ крыс-самок, в позднем периоде кастрации получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) относительно ЛП интактных самок, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

При применении синэстрола и галоперидола в большей дозе средний ЛП ОЭ животных был ниже, чем у интактных крыс-самок (75,9%;  $p < 0,001$ ). Интенсивность каталепсии при этом в течение суток у ОЭЭ самок была статистически значимо ниже в 21 и 24 ч и приближалась к уровню у интактных особей утром (Рисунок 21, Б; 23, Б). Эстрогенизация в поздних сроках после овариоэктомии восстанавливала каталептогенный эффект галоперидола в большей дозе утром.

Следовательно, у эстрогенизированных в позднем периоде ОЭ животных в сравнении с интактными крысами-самками ниже суммарная нейротропная активность препарата. Эстрогенизация в позднем периоде после кастрации восстанавливает каталептогенный эффект галоперидола в дозе 0,5 мг/кг в ночное и утреннее время и в дозе 1,0 мг/кг – в утреннее часы. Потенцирующий эффект синэстрола у самок в поздних сроках после кастрации проявляется в ночное и утреннее время. Потенцирующее действие синэстрола в поздних сроках более проявляется для галоперидола в меньшей дозе (0,5 мг/кг), тогда как в ранних сроках - для большей дозы нейролептика (1 мг/кг). После кастрации в поздних сроках по сравнению с ранним периодом чувствительность к галоперидолу под влиянием эстрогенного препарата повышается при использовании меньших доз нейролептика.

\*\*\*

В поздних сроках после овариоэктомии снижена среднесуточная интенсивность галоперидоловой каталепсии у эстрогенизированных самок крыс по сравнению с особями в раннем периоде после кастрации и интактными самками.

Синэстрол в зависимости от дозы нейролептика и времени суток проявляет модулирующие свойства, влияя на каталептогенную активность галоперидола. В поздних сроках кастрации, по сравнению с ранними сроками, утром отмечается потенцирующее действие синэстрола, а вечером – ингибирующее. Для галоперидола в меньшей дозе потенцирующая активность синэстрола выражена также ночью и днем.

Хроническая эстрогенизация синэстролом ОЭ самок потенцирует галоперидоловую каталепсию в ранних сроках после кастрации преимущественно вечером, а в позднем периоде – утром, восстанавливая активность препарата до уровня у интактных крыс-самок. После овариоэктомии в поздних сроках по сравнению с ранним периодом чувствительность к галоперидолу под влиянием эстрогенного препарата повышается при использовании меньших доз нейролептика.

### 3.5.3. Влияние сочетания галоперидола, синэстрола и стресса на самок крыс в ранних сроках после овариоэктомии

Анализ интенсивности галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии у эстрогенизированных ОЭ самок после стрессирования выявил минимальную выраженность ее в 6, 9, 24, максимальную – в 18 и 21 ч (Рисунок 24, А). На фоне стресса и большей дозы нейролептика у ОЭЭ самок наименьший каталептогенный эффект был отмечен в 6, наибольший в 18 ч (Рисунок 24, Б). Следовательно, на фоне стресса, овариэктомии и синэстрола минимальная выраженность галоперидоловой каталепсии у самок отмечена утром, максимальная – вечером.

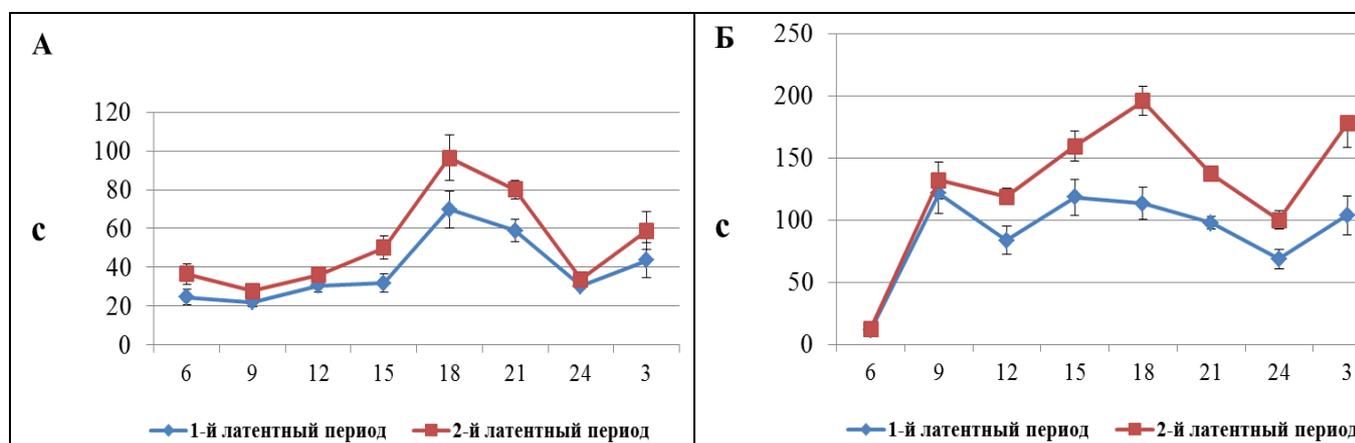


Рисунок 24 – Интенсивность галоперидоловой каталепсии у эстрогенизированных стрессированных самок крыс в раннем периоде после овариоэктомии  
А – 0,5 мг/кг, Б – 1 мг/кг галоперидола. Ось абсцисс – время начала тестирования (час), ось ординат – ЛП (с).

### Влияние эстрогенизации и стрессирования на каталептогенную активность галоперидола у самок крыс в раннем периоде после овариоэктомии

При стресс-воздействии на фоне эстрогенизации синэстролом несколько повышался среднесуточный ЛП у ОЭ крыс, которым вводили 0,5 мг/кг препарата (ОЭ самки:  $n=160$ ,  $36,15 \pm 5,92$  с; эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $45,75 \pm 5,67$  с; 126,6%) (Рисунок 25, А). Интенсивность каталепсии в течение суток у ОЭЭ животных, получавших стресс-воздействие, была

статистически значимо ниже, чем у ОЭ особей, в 6, 15, 24 ч (преимущественно в светлые часы) и выше в 18, 21 и 3 ч – в темное время суток (Рисунок 26, А).

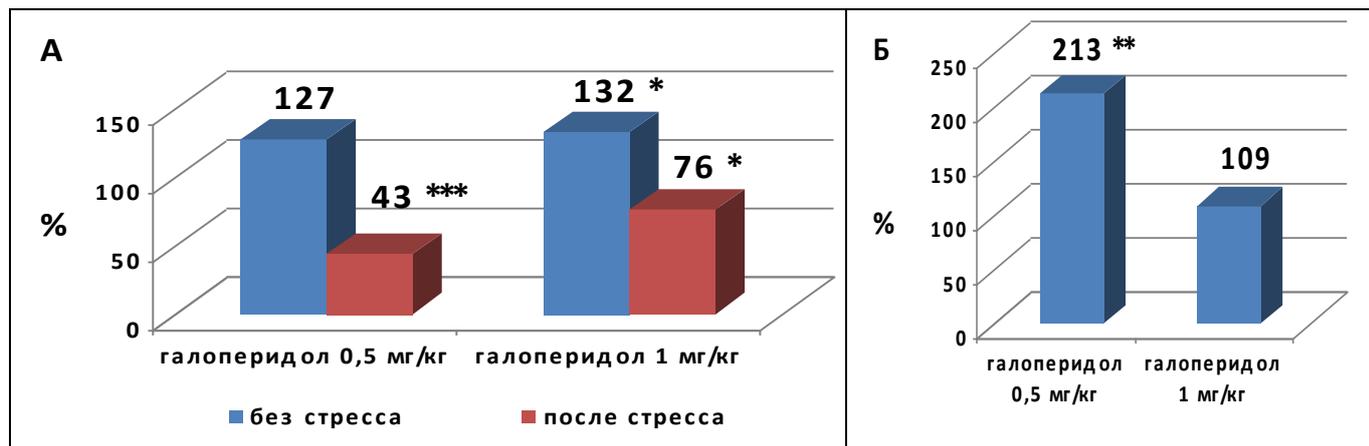


Рисунок 25 – Изменение среднесуточной интенсивности галоперидоловой каталепсии у эстрогенизированных стрессированных крыс-самок в ранних сроках после овариоэктомии

**А:** Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП стрессированных ЭОЭ крыс-самок относительно среднесуточных ЛП неэстрогенизированных ОЭ самок соответственно без и после стресса, принятых за 100%.

**Б:** Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП стрессированных ЭОЭ крыс-самок относительно среднесуточных ЛП ЭОЭ самок без стресса, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерий Стьюдента).

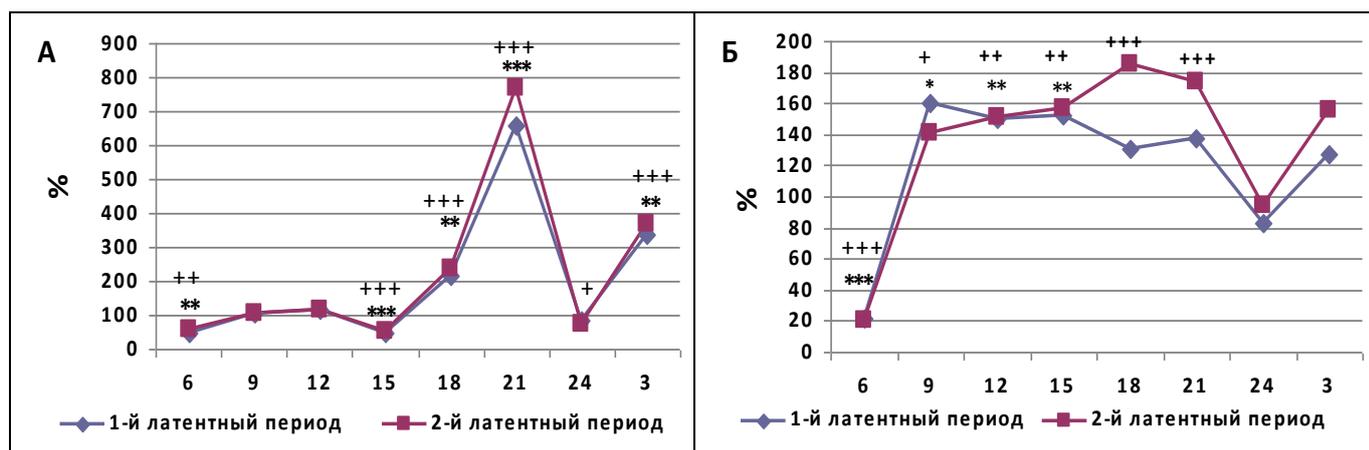


Рисунок 26 – Влияние эстрогенизации и стрессирования на каталептогенное действие галоперидола у крыс-самок в ранних сроках после овариоэктомии на протяжении суточного цикла

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение (%) ЛП стрессированных ЭОЭ самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола относительно ЛП ОЭ животных, принятых за 100%. Достоверные отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

При введении большей дозы галоперидола в комбинации с хронической эстрогенизацией и стрессом среднесуточный ЛП ОЭ крыс был достоверно выше, чем у

самок без гонад, изолированно получавших нейролептик (ОЭ самки:  $n=160$ ,  $82,64 \pm 3,88$  с; эстрогенизированные ОЭ самки:  $n=160$ ,  $109,46 \pm 12,56$  с;  $132,5\%$ ,  $p < 0,05$ ).

При этом в течение суток каталепсия была интенсивнее с 9 до 21 ч и менее выражена в 6 ч (Рисунок 25, А; 26, Б).

Эстрогенизация, таким образом, в сочетании со стрессом усиливает галоперидоловую ( $0,5$  мг/кг) каталепсию преимущественно в темное время суток, при использовании большей дозы нейролептика отчетливо усиливает каталепсию, а ингибирующее влияние эстрогенизации отмечено в ранние утренние часы.

### ***Влияние стресса на каталептогенную активность галоперидола у эстрогенизированных крыс-самок в ранних сроках после овариэктомии***

Сравнение среднесуточного ЛП у стрессированных ОЭЭ животных, получавших  $0,5$  мг/кг галоперидола внутрибрюшинно, с показателями ОЭ крыс-самок, изолированно получавших синэстрол ( $100\%$ ) – вычленение эффекта стресс-процедуры – выявили достоверно большую интенсивность каталепсии (ОЭ самки с синэстролом:  $n=160$ ,  $21,43 \pm 5,27$  сек; эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $45,75 \pm 5,67$  с;  $213,5\%$ ;  $p < 0,01$ ) (Рисунок 25, Б). На протяжении суток при этом выраженность каталепсии у ОЭ животных, получавших эстрогенное средство со стрессом, была достоверно выше, чем у кастрированных особей без синэстрола в 3, 6, 12, 15, 21, 24 ч (Рисунок 27, А).

Большая доза галоперидола в сочетании с синэстролом и стрессом несколько повышала средний ЛП у ОЭ крыс по сравнению с ОЭ особями, изолированно получавшими эстрогенный препарат (ОЭ самки с синэстролом:  $n=160$ ,  $100,2 \pm 12,1$ ; эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $109,5 \pm 12,6$  с;  $109,5\%$ ). В течение суток при этом каталепсия была менее интенсивна в 6 ч и достоверно выраженнее в 15, 18, 24 ч (Рисунок 25, Б; 27, Б).

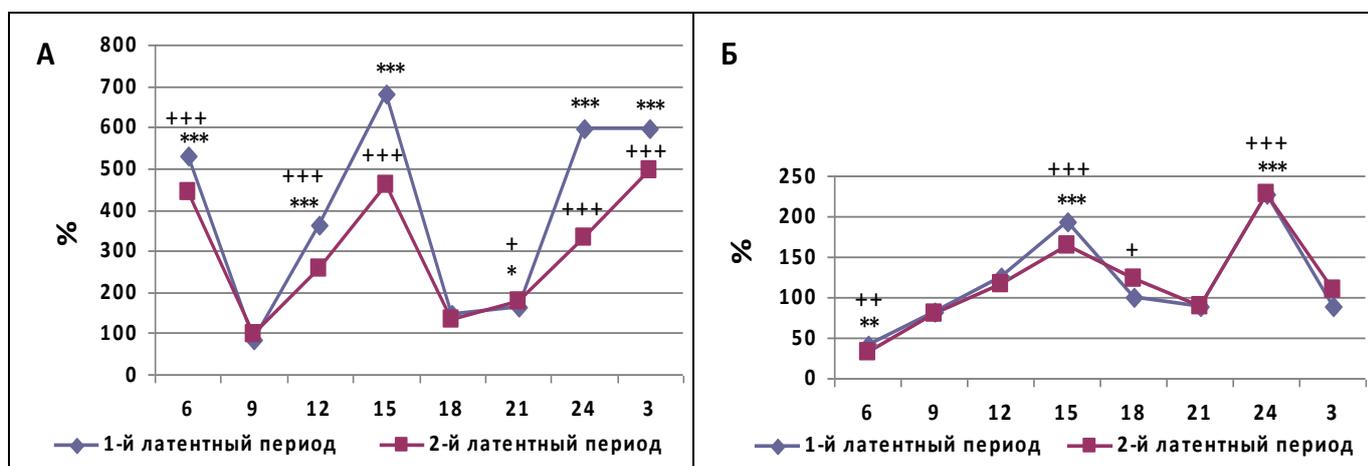


Рисунок 27 – Влияние стресса на интенсивность галоперидоловой катаlepsии у эстрогенизированных самок крыс в раннем периоде после овариоэктомии на протяжении суток

Ось абсцисс – время начала тестирования (сек); ось ординат – изменение (%) ЛП ЭОЭ самок, получавших стресс-воздействие и галоперидол 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) относительно показателей ЛП самок с эстрогенизацией в ранних сроках после кастрации, получавших галоперидол без стресса, принятых за 100%. Отличия статистически значимы при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Тем самым, установлено: стрессирование повышает каталептогенную активность галоперидола у крыс-самок при эстрогенизации в ранних сроках после овариоэктомии. Усиление наиболее отчетливо в дневное и ночное время, а также при введении малой дозы нейролептика.

### ***Влияние эстрогенизации на каталептогенную активность галоперидола у стрессированных самок крыс в ранних сроках после кастрации***

Для вычленения эффекта эстрогенизации при комбинировании хронически вводимого синэстрола, стресса и нейролептика у самок в ранних сроках после кастрации за 100% принимали ЛП самок, изолированно подвергавшихся стресс-воздействию после удаления гонад. При подобном анализе выявили заметное ограничение при хронической эстрогенизации среднего ЛП вертикализации стрессированных ОЭ крыс, получавших 0,5 мг/кг галоперидола (стрессированные ОЭ самки:  $n=160$ ,  $106,12 \pm 7,09$  с; эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $45,75 \pm 5,67$  с; 43,1%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 25, А). Ослабление катаlepsии было достоверно на протяжении суточного цикла, кроме 18 ч (Рисунок 28, А).

Эстрогенный препарат, хронически вводимый кастрированным особям в сочетании со стрессом и большей дозой галоперидола, также снижал среднесуточный ЛП (стрессированные ОЭ самки:  $n=160$ ,  $100,2 \pm 12,1$  с; эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $109,5 \pm 12,6$  с; 75,8%;  $p < 0,05$ ). Однако сдвиг показателя при этом был меньше (Рисунок 25, А). В течение суток катаlepsия была менее интенсивна в 6, 12, 24 ч и более выражена в 18 ч (Рисунок 28, Б).

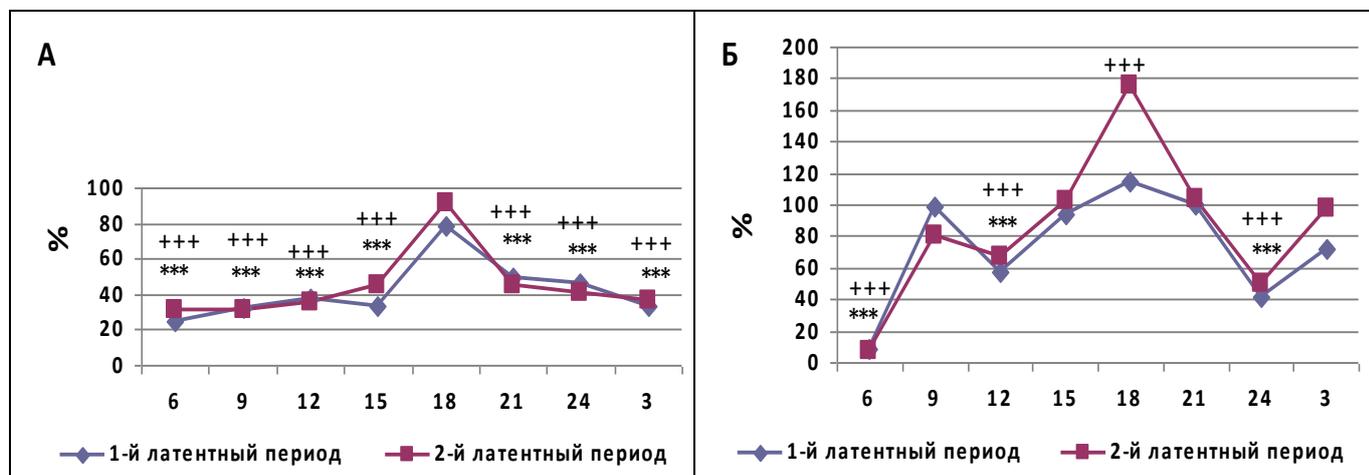


Рисунок 28 – Влияние эстрогенизации на интенсивность галоперидоловой катаlepsии у овариэктомированных стрессированных самок крыс на протяжении суточного цикла

Ось абсцисс – время начала тестирования (час); ось ординат – изменение ЛП (%) стрессированных ЭОЭ самок, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола относительно ЛП стрессированных ОЭ самок, получавших галоперидол без синэстрола, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Следовательно, эстрогенизация ограничивает интенсивность галоперидоловой катаlepsии у самок на фоне овариэктомии и стресса. Снижение наиболее отчетливо утром, днем и ночью, а также при введении меньшей дозы нейролептика.

\*\*\*

Эстрогенизация в сочетании со стрессом усиливает галоперидоловую (0,5 мг/кг) катаlepsию преимущественно в темное время суток, в сочетании с большей дозой нейролептика отчетливо усиливает катаlepsию, а ингибирующее влияние эстрогенизации отмечено в ранние утренние часы.

Стресс-воздействию в ранних сроках после овариоэктомии и эстрогенизации усиливает галоперидоловую каталепсию у самок крыс, наиболее отчетливо в дневное и ночное время, а также при введении малой дозы нейролептика.

Эстрогенизация в ранних сроках после кастрации и стрессирования ограничивает интенсивность галоперидоловой каталепсии у самок, наиболее отчетливо утром, днем и ночью, а также при введении малой дозы нейролептика.

#### ***3.5.4. Влияние сочетания галоперидола, синэстрола и стресса на крыс-самок в позднем периоде после овариоэктомии***

##### ***Влияние эстрогенизации и стресса на каталептогенную активность галоперидола на крыс самок в поздних сроках после кастрации***

Сочетание хронически вводимого синэстрола и стресса вызывала тенденцию к повышению среднесуточной продолжительности вертикализации ОЭ крыс, в поздних сроках после кастрации получавших 0,5 мг/кг галоперидола (эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $26,55 \pm 0,84$  с; 112,6%; 100% – данные ОЭ самок без стресса и эстрогенизации) (Рисунок 29, А). Выраженность каталепсии на протяжении суток у ОЭЭ крыс, подвергнутых стресс-воздействию, была немного выше, чем у ОЭ особей, вечером, ночью и утром.

При введении большей дозы галоперидола в комбинации с хронической эстрогенизацией и стрессом ЛП у ОЭ животных был несколько ниже, чем у ОЭ крыс-самок (эстрогенизированные ОЭ самки со стрессом:  $n=160$ ,  $75,94 \pm 3,91$  с; 96%) (Рисунок 29, А). При этом в течение суток каталепсия была интенсивнее в 9, 18, 21 ч и менее выражена в 6, 12 и 24 ч.

Таким образом, при сочетании эстрогенизации и стресса средняя интенсивность каталепсии у крыс-самок после овариоэктомии в поздних сроках при введении малой дозы (0,5 мг/кг) галоперидола имела тенденцию к повышению и ограничивалась при использовании в дозе 1 мг/кг.

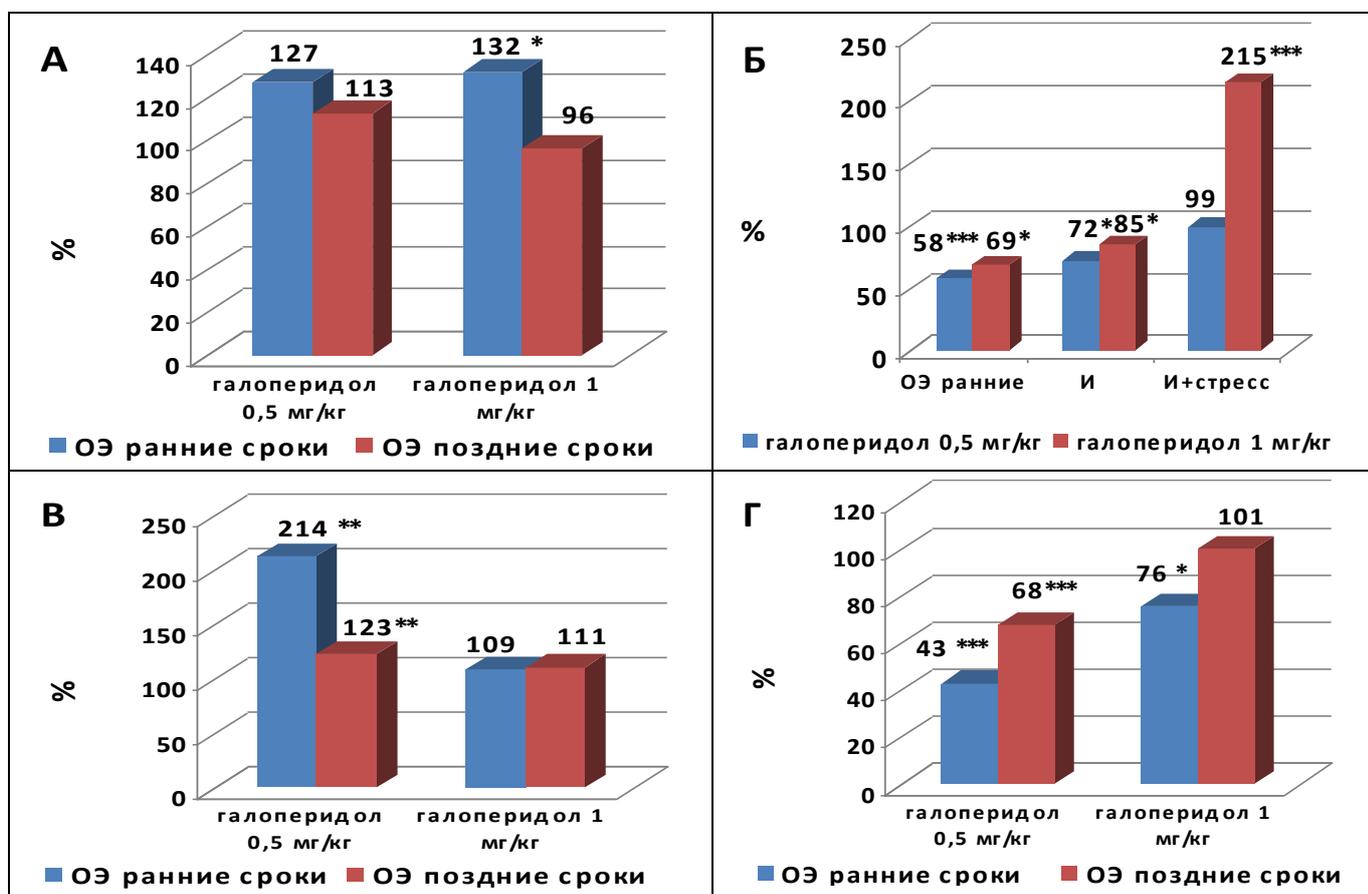


Рисунок 29 – Изменение среднесуточной каталептогенной активности галоперидола у эстрогенизированных стрессированных крыс- самок в ранних и поздних сроках после овариоэктомии

**А:** ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП эстрогенизированных стрессированных крыс-самок в ранних и поздних сроках после овариоэктомии относительно среднесуточных ЛП ОЭ самок животных соответственно без стресса и эстрогенизации после овариоэктомии в ранних и поздних сроках, принятых за 100%.

**Б:** Изменение каталептогенного действия галоперидола у эстрогенизированных стрессированных самок крыс в поздних сроках после кастрации. Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП стрессированных ЭОЭ самок крыс в поздних сроках после кастрации относительно соответственно среднесуточных ЛП эстрогенизированных стрессированных крыс-самок в ранних сроках после овариоэктомии (ОЭ ранние), интактных без (И) и после стресса (И+стресс), принятых за 100%.

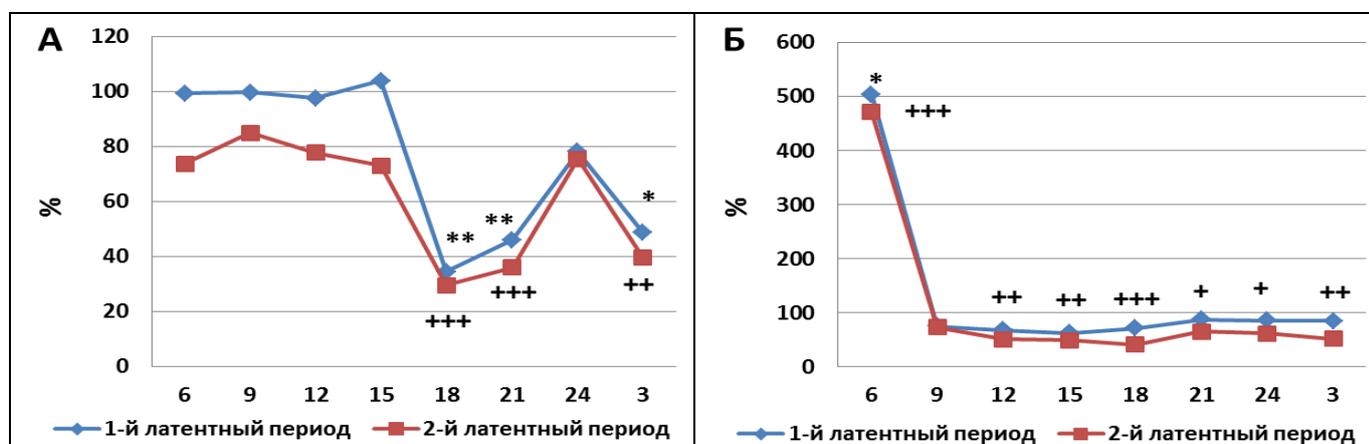
**В:** Влияние стресса на среднесуточный каталептогенный эффект галоперидола у овариоэктомированных эстрогенизированных крыс-самок. Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП стрессированных ЭОЭ самок крыс в поздних сроках после кастрации относительно среднесуточных ЛП ЭОЭ самок животных без стресса после овариоэктомии соответственно в раннем и позднем периодах, принятых за 100%.

**Г:** Влияние эстрогенизации на среднесуточную интенсивность галоперидоловой каталепсии у овариоэктомированных стрессированных самок крыс. Ось ординат – изменение (%) среднесуточных ЛП эстрогенизированных стрессированных самок крыс в поздних сроках после кастрации относительно среднесуточных ЛП стрессированных самок крыс после овариоэктомии соответственно в раннем и позднем периодах, принятых за 100%.

\* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

**Влияние эстрогенизации и стресса на каталептогенную активность галоперидола у крыс-самок в поздних сроках после кастрации по сравнению с ранними сроками и с интактными самками**

Сравнение эффекта сочетания 0,5 мг/кг галоперидола, эстрогенизации и стресса у ОЭ крыс в поздних сроках по сравнению с ранним периодом после кастрации (100%) (выявление эффекта времени, прошедшего после операции) показало меньшую среднюю продолжительность вертикализации (58%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 29, Б). При этом в течение суток интенсивность каталепсии была статистически значимо слабее в 18, 21 и 3 ч: вечером и ночью – в темное время суток (Рисунок 30, А).



**Рисунок 30 – Влияние эстрогенизации и стрессирования на каталептогенное действие галоперидола у овариэктомированных крыс-самок в течение суток**

Ось абсцисс – время начала тестирования (ч); ось ординат – изменение ЛП (%) стрессированных ЭОЭ самок животных, получавших 0,5 (А) и 1 мг/кг (Б) галоперидола в позднем периоде после овариэктомии (первый и второй ЛП) относительно ЛП стрессированных ЭОЭ самок в ранних сроках после кастрации, принятых за 100%. Статистически значимые отличия при сравнении первого (\*) и второго (+) ЛП: \* (+) –  $P < 0,05$ ; \*\* (++) –  $P < 0,01$ ; \*\*\* (+++) –  $P < 0,001$  (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

При комбинации большей дозы нейролептика с синэстролом и стрессом среднесуточный показатель интенсивности каталепсии у ОЭ крыс в поздних сроках также был меньше, чем в раннем периоде (69,3%;  $p < 0,05$ ). При этом в течение суток каталепсия была менее интенсивна с 12 до 3 ч и более выражена в 9 ч (Рисунок 29, Б, 30, Б). Следовательно, интенсивность галоперидоловой каталепсии

(1 мг/кг) на фоне эстрогенизации со стрессом в поздних сроках после овариоэктомии ниже, чем в раннем периоде, в дневные, вечерние и ночные часы и, напротив, сильнее утром.

При сравнении с интактными самками у ОЭ самок в позднем периоде после эстрогенизации и действия стресса определили достоверно меньший ЛП для малой и большой доз нейролептика (соответственно: 71,5% и 84,5%,  $p < 0,05$ ). Сравнение с интактными стрессированными самками не выявило различий в среднем времени вертикализации при введении 0,5 мг/кг галоперидола и установило заметное увеличение ЛП на фоне препарата в дозе 1 мг/кг ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 29, Б).

Следовательно, при сочетании эстрогенизации и стресса интенсивность галоперидоловой каталепсии в поздних сроках после овариоэктомии ниже, чем в раннем периоде преимущественно в темное время суток и выше утром. После сочетанного влияния синэстрола и стресса нейротропный эффект у ОЭ самок в позднем периоде меньше, чем у интактных крыс-самок без стресса, но сравнивается с уровнем у интактных стрессированных самок при введении малой дозы и заметно превышает его при применении большей дозы препарата. Несмотря на то, что на фоне синэстрола не восстанавливался эффект галоперидола у ОЭ стрессированных животных до его уровня у интактных особей, каталептогенное действие нейролептика в дозе 0,5 мг/кг приближалось к уровню влияния вещества у стрессированных интактных самок и превышало его при использовании в дозе 1 мг/кг. Синэстрол, вероятно, проявлял потенцирующее действие и частично восстанавливал каталептогенный эффект нейролептика до уровня у интактных стрессированных самок.

***Влияние стресса на каталептогенную активность галоперидола  
у эстрогенизированных крыс-самок в поздних сроках после овариоэктомии***

Сравнение интенсивности каталепсии на фоне 0,5 мг/кг галоперидола у стрессированных эстрогенизированных в позднем периоде после кастрации ОЭ крыс с данными кастрированных самок, получавших синэстрол без стресса

(100%) – вычленение эффекта стресс-процедуры – выявило достоверное повышение среднего ЛП вертикализации (123,1%;  $p < 0,01$ ) (Рисунок 29, В). При этом на протяжении суточного цикла усиление каталепсии регистрировали в дневные и вечерние часы.

Большая доза галоперидола в сочетании с синэстролом и стрессом несколько повышала средний ЛП у ОЭ крыс по отношению к кастрированным особям, изолированно получавшим эстрогенный препарат (111,3%). При этом в течение суток каталепсия была интенсивнее днем, вечером и ночью.

Следовательно, стресс усиливает галоперидоловую каталепсию у самок на фоне эстрогенизации в позднем периоде после овариоэктомии. При этом усиление отчетливо при введении малой дозы нейролептика и наиболее выражено вечером.

Вместе с тем, установлено ослабление эффекта стресса на интенсивность каталепсии на фоне эстрогенизации после кастрации в поздних сроках при сравнении с ранним периодом (Рисунок 29, В). Кроме того, потенцирующий эффект стресса смещается с дневных часов в ранних сроках овариоэктомии на преимущественно вечернее время в позднем периоде.

***Влияние эстрогенизации на каталептогенную активность  
галоперидола у кастрированных стрессированных самок крыс  
в поздних сроках после кастрации***

Для вычленения эффекта эстрогенизации при комбинировании хронически вводимого синэстрола, стресса и нейролептика у ОЭ самок в позднем периоде кастрации за 100% принимали ЛП ОЭ стрессированных самок, не получавших эстрогенный препарат в поздних сроках. При подобном анализе выявили заметно меньшее среднее время вертикализации у стрессированных ОЭЭ крыс, которым вводили малую дозу галоперидола в поздних сроках (68,2%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 29, Г). Наиболее существенное ослабление каталепсии в течение суток было отмечено в 3 ч (1-й ЛП: 43,5%;  $p < 0,01$ ; 2-й ЛП: 46,3%;  $p < 0,05$ ).

При использовании большей дозы нейролептика в сочетании со стрессом

эстрогенный препарат не влиял на средний ЛП сохранения приданной вертикальной позы у ОЭ особей. Катаlepsия при этом в течение суток была менее интенсивна в 12, 15, 24 ч и более выражена в 9, 18 и 21 ч.

Следовательно, эстрогенизация ограничивает интенсивность галоперидоловой (0,5 мг/кг) катаlepsии у ОЭ самок на фоне стресса, наиболее отчетливо ночью.

Установлено также ослабление угнетающего действия синэстрола на интенсивность катаlepsии на фоне стресса после овариоэктомии в позднем периоде при сравнении с ранними сроками (Рисунок 29, Г).

\*\*\*

Эстрогенизация в сочетании со стрессом в поздних сроках после кастрации несколько повышает среднюю катаlepsитогенную активность галоперидола при введении препарата в дозе 0,5 мг/кг и ограничивает при использовании в дозе 1 мг/кг.

Катаlepsитогенный эффект галоперидола после эстрогенизации и на фоне стресса в поздних сроках после овариоэктомии ниже, чем в раннем периоде, наиболее отчетливо в дневные, вечерние и ночные часы.

Стресс усиливает галоперидоловую катаlepsию у эстрогенизированных самок в позднем периоде после кастрации, наиболее отчетливо вечером и на фоне малой дозы нейролептика. Потенцирующий катаlepsию эффект стресса ослабляется в случае эстрогенизации после овариоэктомии в поздних сроках при сравнении с ранним периодом и смещается с дневных часов на преимущественно вечернее время.

Эстрогенизация в поздних сроках после кастрации ослабляет галоперидоловую (0,5 мг/кг) катаlepsию у стрессированных самок крыс, наиболее отчетливо ночью. Ингибирующее катаlepsию действие синэстрола на фоне стресса ослабляется после овариоэктомии в позднем периоде по сравнению с ранними сроками.

В позднем периоде после овариоэктомии синэстрол на фоне стресса проявляет потенцирующее действие и частично восстанавливает катаlepsитогенное влияние нейролептика до уровня его у интактных стрессированных самок.

### 3.6. Влияние адреналэктомии на каталептогенную активность галоперидола у крыс-самок

#### 3.6.1. Каталептогенная активность галоперидола у адреналэктомированных самок крыс

Эксперименты с АЭ самками были проведены в 18 часов. Статистически значимых отличий между показателями ЛО и интактных самок не было выявлено, все последующие сравнения проводили с данными интактных животных, тестированных в это же время суток.

Анализ интенсивности каталепсии у АЭ особей и интактных самок, получавших 0,5 мг/кг галоперидола (100% – интактные особи), выявил заметное снижение каталептогенной активности типичного нейролептика после адреналэктомии (АЭ самки:  $n=20$ ,  $18,1 \pm 3,23$  с; интактные самки:  $n=20$ ,  $61,7 \pm 9,1$ ;  $29,2\%$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 31 А).

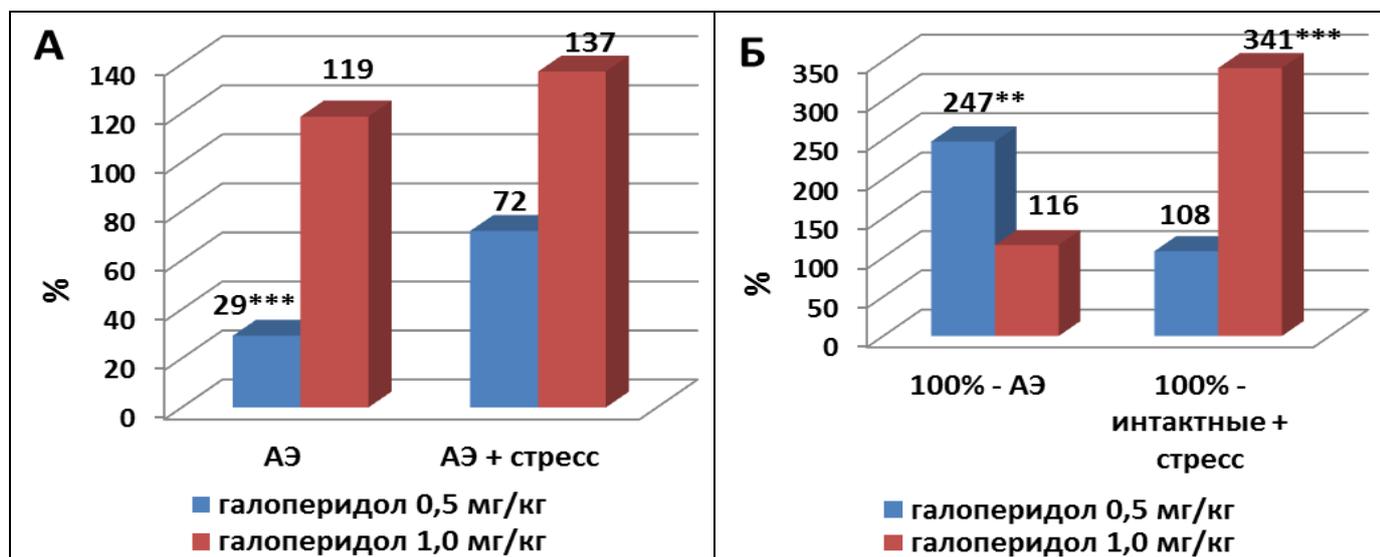


Рисунок 31 – Влияние адреналэктомии и стресса на интенсивность галоперидоловой каталепсии у крыс-самок

**А:** ось ординат – изменение ЛП (%) у адреналэктомированных самок без (АЭ) и после стресса (АЭ + стресс) относительно ЛП интактных самок без стресса, принятых за 100%.

**Б:** ось ординат – изменение ЛП (%) у АЭ самок после стресса относительно ЛП соответственно АЭ самок без стресса (АЭ) и самок крыс с сохранными гонадами после стресса, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$ .

При применении галоперидола в большей дозе (1 мг/кг) показатель каталепсии у крыс без одного надпочечника был больше, чем у интактных самок (АЭ самки:

n=20, 104,1±17,1 с; интактные самки: n=20, 87,8±10,6 с; 118,6%) (Рисунок 31 А).

Следовательно, установлено ограничение каталептогенного действия галоперидола при введении в дозе 0,5 мг/кг и некоторое усиление в случае введения дозы 1 мг/кг у АЭ крыс по сравнению с интактными самками.

\*\*\*

Адреналэктомия ослабляет каталепсию при использовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг и несколько усиливает при использовании в дозе 1 мг/кг.

### ***3.6.2. Влияние стресса и адреналэктомии на каталептогенное действие галоперидола у крыс-самок***

У АЭ стрессированных животных, получавших 0,5 мг/кг галоперидола, по сравнению с интактными крысами-самками без стресса (данные приняты за 100 %) каталепсия ослаблялась (АЭ самки со стрессом: n=20, 44,6±8,8 с; 72,3%) (Рисунок 31 А). В дозе 1 мг/кг нейролептик, напротив, на фоне стресса у АЭ особей вызывал несколько более отчетливую каталепсию, чем у интактных крыс-самок (n=20, 120,6±16,2 с; 137,4%). Каталептогенная активность галоперидола ограничивалась при использовании нейролептика в дозе 0,5 мг/кг и усиливалась в случае применения дозы 1 мг/кг у АЭ крыс по сравнению с интактными самками.

Сравнение каталептогенного эффекта нейролептика у животных без надпочечника, подвергнутых стрессу, с действием препарата у интактных стрессированных самок (данные приняты за 100 %) – вычленение эффекта унилатеральной адреналэктомии – выявило зависимое от дозы антипсихотического средства усиление каталепсии: 107,8% при введении в дозе 0,5 мг/кг и 340,7% при использовании дозы 1,0 мг/кг (p<0,001) (Рисунок 31, Б). Следовательно, адреналэктомия в сочетании со стрессом усиливает галоперидоловую каталепсию.

При сравнении действия типичного нейролептика у АЭ крыс на фоне и без стресса (данные АЭ крыс, не подвергнутых стресс-процедуре приняты за 100 %) выявили стресс-индуцированное усиление каталепсии: 247,4% (p<0,001) при введении в дозе 0,5 мг/кг и 115,8% при использовании дозы 1,0 мг/кг (Рисунок 31,

Б). Тем самым, установлено: стрессирование при адреналэктомии усиливает галоперидоловую каталепсию.

\*\*\*

Сочетание адреналэктомии и стресса несколько ослабляет каталепсию, вызванную галоперидолом в дозе 0,5 мг/кг, и усиливает при использовании в дозе 1 мг/кг.

Адреналэктомия усиливает галоперидоловую каталепсию у стрессированных самок.

Стресс на фоне адреналэктомии усиливает галоперидоловую каталепсию у самок крыс.

### 3.7. Влияние адреналэктомии и овариоэктомии на интенсивность галоперидоловой каталепсии у крыс-самок

#### 3.7.1. Каталептогенное действие галоперидола у адреналэктомированных кастрированных крыс-самок

Статистически значимых отличий между показателями ЛО и интактных самок не были выявлены, все последующие сравнения проводили с данными интактных животных. Анализ интенсивности каталепсии у особей без яичников и одного надпочечника и интактных самок, получавших галоперидол в дозе 0,5 мг/кг (100% – интактные особи), выявил существенное снижение каталептогенной активности нейролептика после адренал- и овариоэктомии (АОЭ самки:  $n=20$ ,  $16,9 \pm 3,9$  с; 27,3%,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 32).

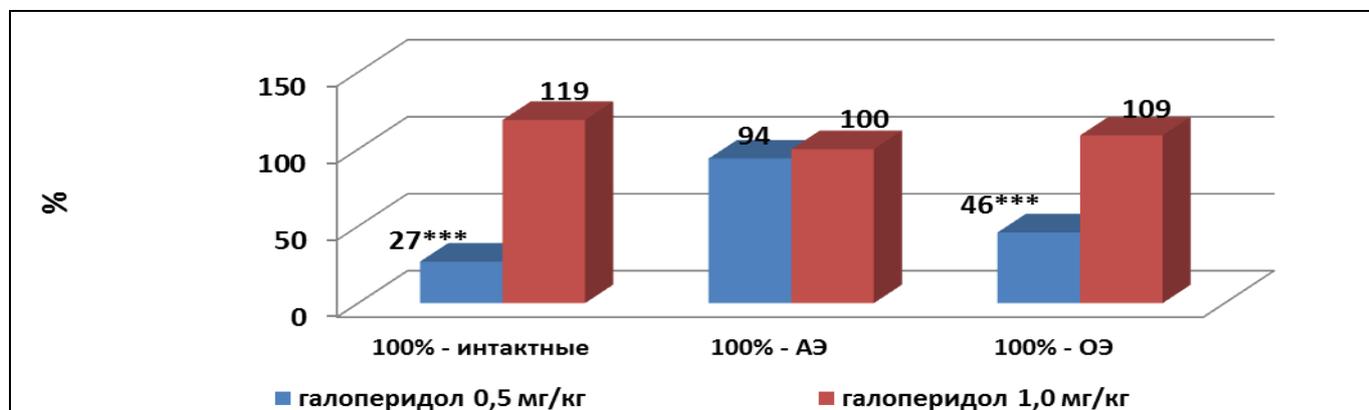


Рисунок 32 – Влияние сочетания адреналэктомии и овариоэктомии на каталептогенное действие галоперидола у крыс-самок

Ось ординат – изменение ЛП (%) АОЭ крыс-самок относительно ЛП соответственно адреналэктомированных (АЭ), овариоэктомированных (ОЭ) и интактных самок крыс, принятых за 100%. \*\*\* – при  $P < 0,001$  (критерий Стьюдента).

При применении галоперидола в большей дозе показатель каталепсии у ОАЭ крыс несколько превышал аналогичный параметр у интактных крыс-самок (ОАЭ самки:  $n=20$ ,  $104,3 \pm 14,5$  с; 118,8%).

Важно, что указанные эффекты схожи с действием нейролептика у АЭ самок без овариоэктомии, то есть овариоэктомия не меняет эффект адреналэктомии в сочетании с последней (Рисунок 31, А).

Следовательно, каталептогенный эффект нейролептика достоверно ограничивался при применении в дозе 0,5 мг/кг и несколько усиливался в дозе 1

мг/кг у ОАЭ крыс по сравнению с интактными самками.

Анализ каталептогенного эффекта галоперидола у АОЭ крыс с действием препарата у АЭ самок с сохранными гонадами (данные приняты за 100 %) выявило некоторое ослабление каталепсии при введении в дозе 0,5 мг/кг (93,6%) (Рисунок 31, Б). Следовательно, овариэктомия в условиях адреналэктомии существенно не влияет на интенсивность галоперидоловой каталепсии.

При сравнении действия нейролептика у ОЭ крыс с сохранным надпочечником и без (100 % – данные ОЭ самок) выявили ослабление каталепсии после унилатеральной адреналэктомии: 46,1% ( $p < 0,001$ ) при введении в дозе 0,5 мг/кг и некоторое повышение (108,7%) при использовании дозы 1,0 мг/кг (Рисунок 32). Следовательно, адреналэктомия на фоне овариэктомии ослабляет галоперидоловую каталепсию.

\*\*\*

Сочетание адренал- и овариэктомии ослабляет каталепсию при применении галоперидола в малой дозе (0,5 мг/кг) и несколько усиливает при использовании большей дозы (1 мг/кг).

Адреналэктомия на фоне овариэктомии ослабляет галоперидоловую каталепсию.

Овариэктомия в условиях адреналэктомии существенно не влияет на интенсивность галоперидоловой каталепсии.

### ***3.7.2. Влияние стресса, адреналэктомии и овариэктомии на каталептогенное действие галоперидола у крыс-самок***

У ОАЭ стрессированных животных на фоне галоперидола в дозе 0,5 мг/кг при сравнении с интактными самками без стресса (данные приняты за 100 %) достоверно ослаблялась каталепсия (ОАЭ самки со стрессом:  $n=20$ ,  $28,0 \pm 5,4$  с; 45,4%;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 33, А). В дозе 1 мг/кг нейролептик у АОЭ крыс после стрессирования вызывал несколько более отчетливую каталепсию, чем у интактных крыс-самок ( $n=20$ ,  $94,5 \pm 15,0$  с; 107,8%;). Следовательно, установлено

снижение каталептогенного эффекта галоперидола в дозе 0,5 мг/кг и небольшое усиление в случае применения в дозе 1 мг/кг у стрессированных АОЭ крыс по сравнению с интактными самками.

Вычленение действия стресса у АОЭ стрессированных самок на интенсивность галоперидоловой каталепсии (сравнение с АОЭ самками без стресса, приняты за 100 %) выявило тенденцию к усилению каталепсии при введении нейролептика в дозе 0,5 мг/кг (168%) и некоторому ограничению при использовании дозы 1,0 мг/кг (90,6%).

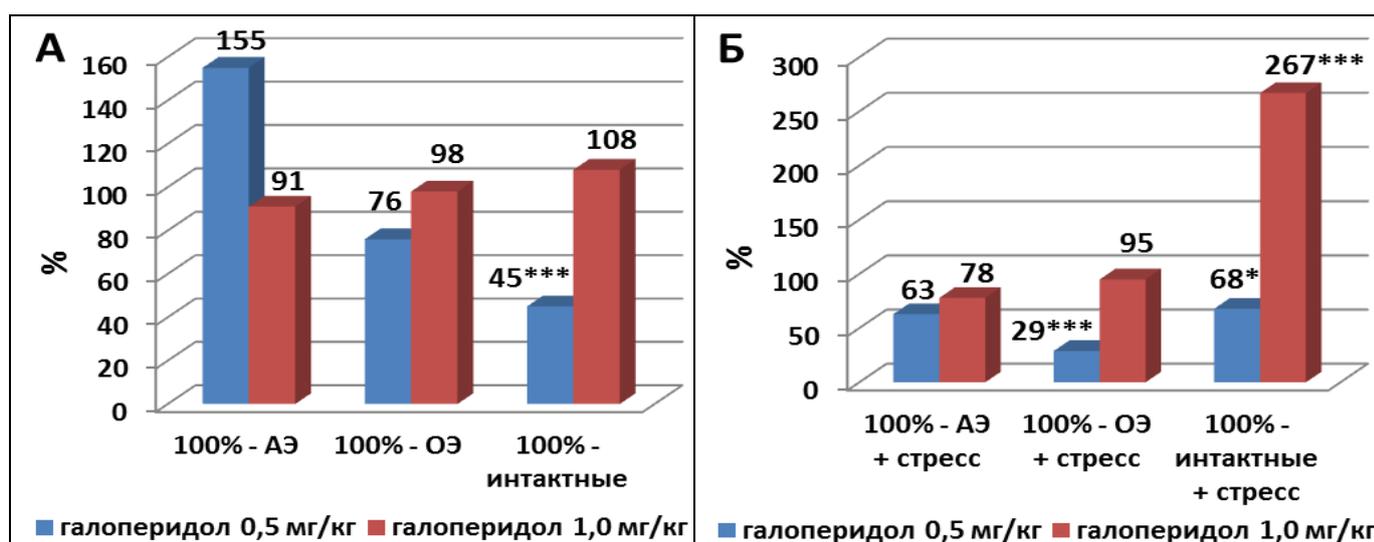


Рисунок 33 – Влияние сочетания адrenaлэктомии, овариоэктомии и стресса на выраженность галоперидоловой каталепсии у самок крыс

**А:** ось ординат – изменение (%) ЛП у стрессированных АОЭ самок крыс относительно ЛП соответственно АЭ, ОЭ и интактных самок животных без стресса, принятых за 100%.

**Б:** ось ординат – изменение (%) ЛП у стрессированных АОЭ самок крыс относительно ЛП соответственно АЭ, ОЭ и интактных самок после стресса, принятых за 100%. \* –  $P < 0,05$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$ . (критерии Стьюдента, Манна-Уитни).

Сравнение каталептогенного эффекта галоперидола у стрессированных ОАЭ крыс с действием препарата у АЭ самок с сохраненными гонадами (100 %) – вычленение эффекта овариоэктомии – выявило некоторое усиление каталепсии при введении в дозе 0,5 мг/кг (155,5%) и ослабление при использовании большей дозы (90,8%) (Рисунок 33, А). Следовательно, овариоэктомия в условиях адrenaлэктомии и стресса вызывает тенденцию к усилению галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии.

При сравнении действия типичного нейролептика у стрессированных АОЭ

самок с эффектами у ОЭ крыс (100%) выявили небольшое ограничение интенсивности каталепсии после односторонней адреналэктомии: 76,5% при введении в дозе 0,5 мг/кг (Рисунок 33, А). Тем самым, адреналэктомия на фоне овариоэктомии и стресса вызывает тенденцию к ослаблению галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии.

Сравнение каталептогенного эффекта галоперидола у АОЭ крыс, подвергнутых стрессу, с действием препарата у интактных стрессированных самок (данные приняты за 100 %) выявило ослабление каталепсии при введении в дозе 0,5 мг/кг (67,8%,  $p < 0,05$ ) и усиление при использовании дозы 1,0 мг/кг (267,0%,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 33, Б). Адреналэктомия в сочетании с овариоэктомией в условиях стресса ослабляет каталепсию при использовании нейролептического средства в дозе 0,5 мг/кг и усиливает в дозе 1 мг/кг.

Анализ действия типичного нейролептика у стрессированных АОЭ крыс с изолированными эффектами у АЭ и ОЭ самок, подвергнутых стресс-процедуре (100%), выявил достоверное стресс-индуцированное угнетение галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии при адреналэктомии (рис.33, Б). Овариоэктомия вызывает тенденцию к ослаблению, а адреналэктомия снижает интенсивность галоперидоловой каталепсии в условиях стрессирования.

\*\*\*

Овариоэктомия в условиях адреналэктомии и стресса усиливает интенсивность галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии.

Адреналэктомия в сочетании с овариоэктомией и стрессом ослабляет каталепсию при использовании нейролептического препарата в дозе 0,5 мг/кг и усиливает в дозе 1 мг/кг.

### 3.8. Косинор - анализ циркадианных ритмов каталептогенной активности галоперидола у самцов и самок крыс

Итоги проведенного исследования выявили отчетливую суточную динамику выраженности галоперидоловой каталепсии и подтвердили необходимость дальнейшей детальной характеристики патологического суточного ритма нейротропной активности нейролептика с помощью косинор-анализа.

Косинор-анализ суточной организации ритма каталептогенной активности галоперидола у интактных самок и самцов при введении в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг выявил его сформированность только в группе животных, получавших меньшую дозу препарата. При этом акрофаза ритма у самцов приходилась на 12,0 ч, у самок – на 15,2 ч соответственно. Околосуточный ритм у интактных животных, получавших нейролептик в большей дозе, имел тенденцию к разрушению: доверительные эллипсы проходят через начало координат (Рисунок 34, А).

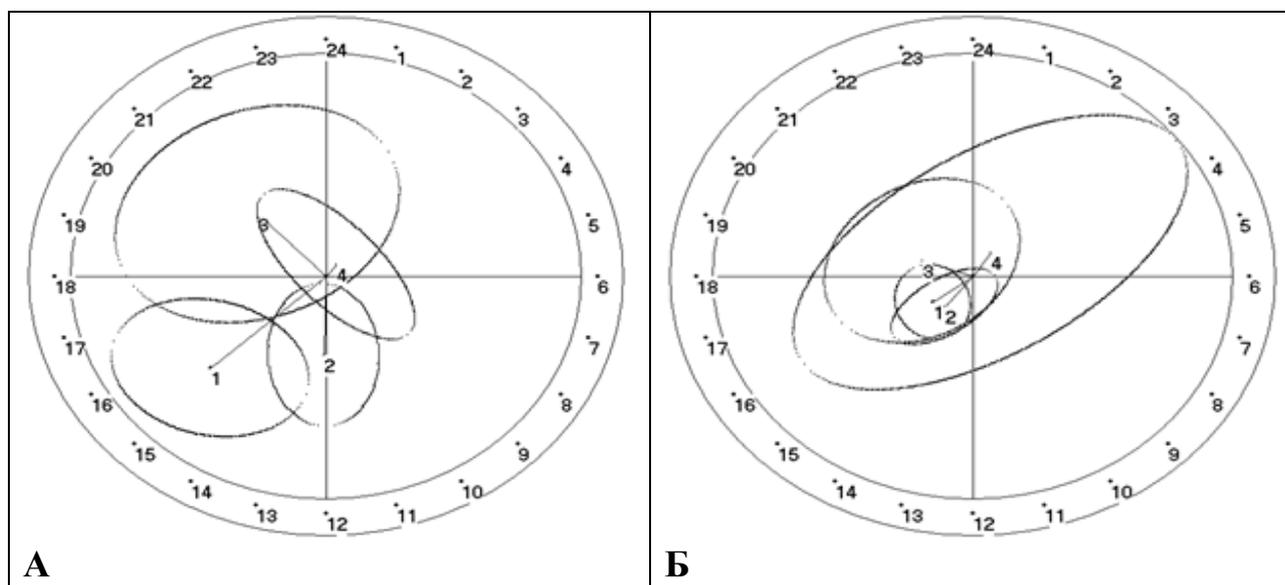


Рисунок 34 – Суточная динамика циркадианного ритма каталептогенной активности галоперидола у самцов и самок (А) и у самок в разных стадиях эстрального цикла (Б)

**А:** 1 – самки, 0,5 мг/кг; 2 – самцы, 0,5 мг/кг; 3 – самки, 1 мг/кг; 4 – самцы, 1 мг/кг.

**Б:** 1 – проэструс / эструс, 0,5 мг/кг; 2 – диэструс  $\frac{1}{2}$ , 0,5 мг/кг; 3 – проэструс / эструс, 1 мг/кг; 4 – диэструс  $\frac{1}{2}$ , 1 мг/кг.

Косинор-анализ циркадианного ритма нейротропной активности антипсихотического препарата у самок крыс в разных фазах ЭЦ выявил его сформированность только у особей, получавших меньшую дозу галоперидола в

стадии проэструс / эструс (акрофаза – 15,5 ч). У самок в диэструсе  $\frac{1}{2}$  в аналогичной и большей дозе ритм не был сформирован (Рисунок 34, Б).

Стрессирование самцов и самок, получавших галоперидол в обеих дозах, сопровождалось тенденцией к разрушению ритма исследуемого параметра: доверительный эллипс проходит через начало координат (Рисунок 35, А, Б). Возможно, стрессовые факторы препятствовали формированию суточной организации ритма каталептогенной активности нейролептика в малой дозе.

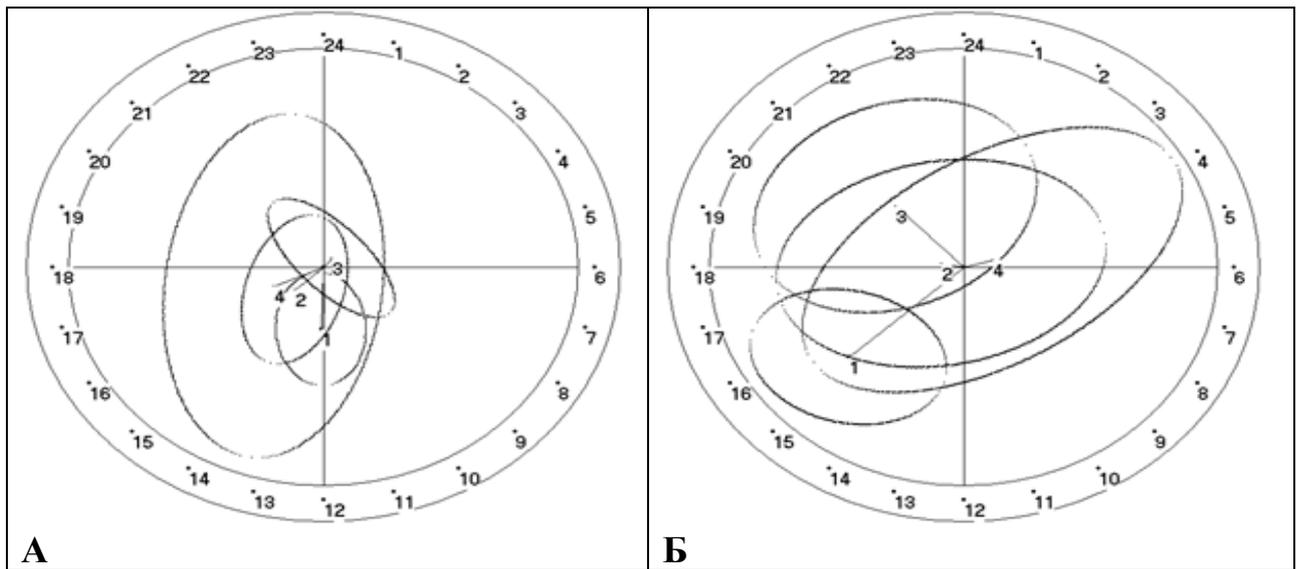


Рисунок 35 – Суточная динамика циркадианного ритма каталептогенной активности галоперидола у интактных и стрессированных самцов (А) и самок (Б)

1 – интактные 0,5 мг/кг; 2 – стрессированные 0,5 мг/кг; 3 – интактные 1 мг/кг; 4 – стрессированные 1 мг/кг.

Кроме того, стресс-воздействие сопровождалось тенденцией к разрушению ритма нейротропной активности антипсихотического препарата у самок, получавших галоперидол в дозе 0,5 мг/кг в фазе проэструс / эструс.

Овариоэктомия изолированная и в сочетании со стрессом в ранних сроках после кастрации (Рисунок 36, А, Б) разрушала организованный циркадианный ритм каталептогенной активности галоперидола в малой дозе, что свидетельствовало о нарушении процессов адаптации у животных, перенесших операцию по удалению яичников и стрессирование.

Вместе с тем, в поздних сроках кастрации по результатам косинор – анализа наличие циркадианного ритма каталептогенного действия было выявлено в

группе ОЭ самок, до и после стресс-процедуры получавших галоперидол в дозе 0,5 мг/кг (акрофазы соответственно – 15,5 и 9,6 ч) (Рисунок 36, А, Б). Галоперидоловая катаlepsия на фоне стресса в поздних сроках была почти вдвое менее интенсивна, нежели в раннем периоде. Оставшиеся группы самок характеризовались разрушенными циркадианными ритмами исследуемого показателя.

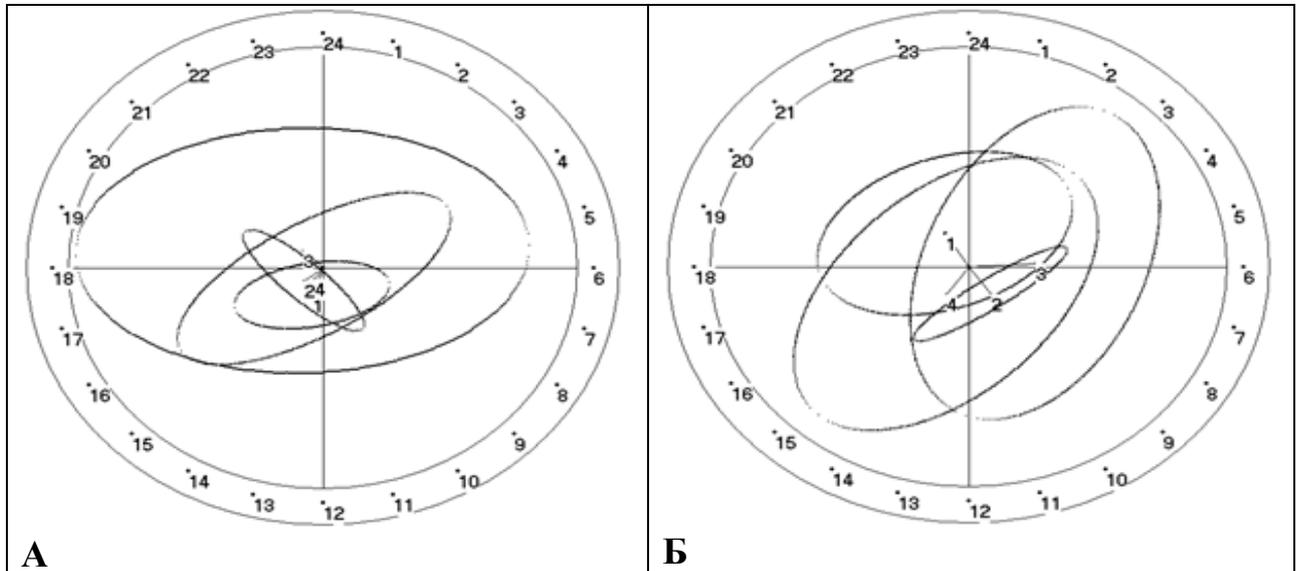


Рисунок 36 – Суточная динамика циркадианного ритма катаlepsогенной активности галоперидола у овариоэктомированных самок без (А) и после стрессирования (Б) в ранних и поздних сроках после кастрации

1 – ранние сроки 0,5 мг/кг; 2 – поздние сроки 0,5 мг/кг; 3 – ранние сроки 1 мг/кг; 4 – поздние сроки 1 мг/кг.

Эстрогенизация ОЭ крыс-самок в раннем и позднем периодах после удаления яичников на фоне и без стресса не способствовала формированию циркадианного ритма катаlepsогенной активности галоперидола.

Проведенный косинор-анализ подтвердил наличие патологического суточного ритма катаlepsогенной активности нейролептического средства при использовании в дозе 0,5 мг/кг. При этом указанный ритм легко разрушаем. Более того, меньшая из использованных доз чувствительна к половым различиям, флюктуации уровня половых гормонов на протяжении ЭЦ, следовательно, доза соответствует решению поставленных задач и правильно выбрана как доказательство адекватности модели катаlepsии при оценке функционального состояния дофаминергической системы. Кроме того, исследование подтвердило необходимость и целесообразность использования и анализа хронограмм при разрушении суточного ритма активности нейролептика.

### 3.9. Влияние адреналэктомии и овариоэктомии на надпочечники у самок крыс

#### 3.9.1. Изменения массы и длины надпочечника у самок крыс после овариоэктомии, адреналэктомии и сочетания адренал- и овариоэктомии

У самок крыс после овариоэктомии было отмечено некоторое уменьшение массы надпочечников при несущественном росте длины (Таблица №2). После односторонней адреналэктомии было установлено увеличение на 26,8% массы и на 40,5% длины оставшегося надпочечника.

На фоне сочетания адренал- и овариоэктомии был зарегистрирован рост массы сохранившегося надпочечника на 33,95% и длины на 21,8%. При этом сравнение с изолированными эффектами удаления яичников выявило увеличение массы на 45,1% и длины на 17,9%, а при сравнении с действием только адреналэктомии установлен рост массы на 5,7% и уменьшение длины на 13,3%.

Следовательно, показано увеличение массы надпочечника после адреналэктомии и при сочетании удаления надпочечника с кастрацией, более выражено в последнем случае, хотя изолированная овариоэктомия ограничивает массу адреналовой железы. Также установлено увеличение длины надпочечника, отчетливое после адреналэктомии и вдвое менее выраженное при сочетании адренало- и овариоэктомии. Овариоэктомия изолированно существенно не влияя на длину надпочечника, в сочетании с адреналэктомией почти вдвое ограничивала его рост в длину.

Таблица №2. Влияние адреналэктомии (АЭ), овариоэктомии (ОЭ) и сочетания адреналэктомии с овариоэктомией (АЭ + ОЭ) на массу (М, мг) и длину (L, мм) надпочечника у самок крыс

самки крыс	интактные		ОЭ		АЭ		АЭ + ОЭ	
	М	L	М	L	М	L	М	L
	36,73±5,0 n=11	4,27±0,3 n=12	33,91±5,39 n=34	4,41±0,11 n=34	46,57±7,62 n=7	6,0±0,44 n=7	49,2±7,33 n=5	5,2±0,49 n=5
% (100% – интактные)			92,3	103,3	126,8	140,5	133,95	121,8
% (100% – АЭ)							105,7	86,7
% (100% – ОЭ)							145,1	117,9

\*\*\*

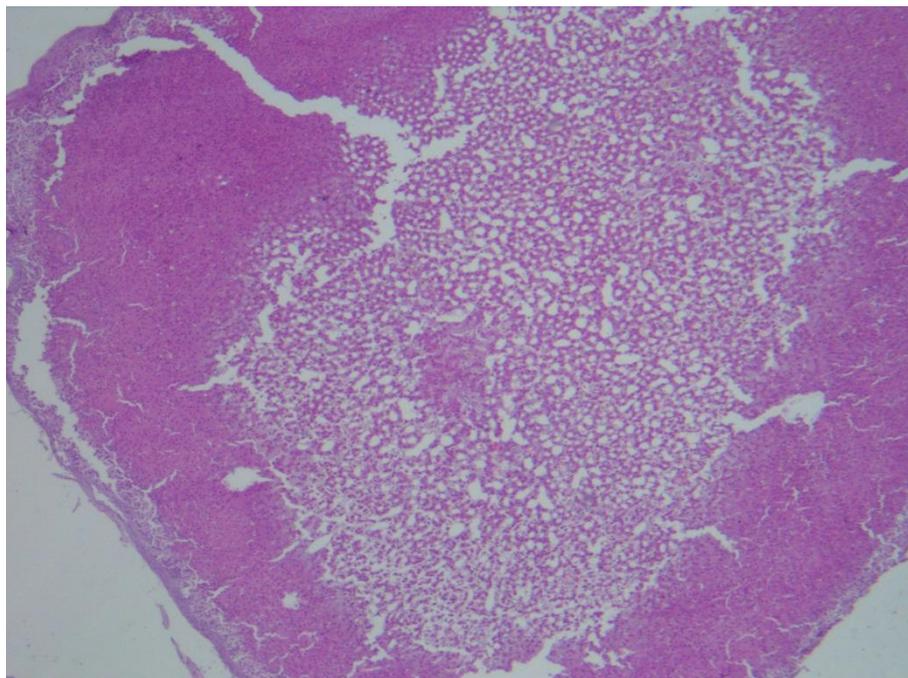
Овариоэктомия ограничивает, а адреналэктомия изолированно и в сочетании с овариоэктомией синергично вызывает увеличение массы надпочечника.

Изолированная адреналэктомия вдвое более выражено, нежели в сочетании с овариоэктомией, вызывает увеличение длины надпочечника. Овариоэктомия, отдельно заметно не влияя на длину адреналовой железы, в сочетании с адреналэктомией почти вдвое ограничивает его рост в длину.

### ***3.9.2. Морфологические изменения в надпочечнике крысы при адреналэктомии, овариоэктомии и сочетании адренал- и овариоэктомии***

#### ***1. Исследование контрольного материала***

Надпочечники крысы представляют собой желтоватые тела, которые тесно прилегают к краниальной поверхности почки. Надпочечник покрыт соединительнотканной капсулой. Под капсулой имеется тонкая прослойка мелких эпителиальных клеток. Эти клетки незрелые, размножение их обеспечивает регенерацию коркового вещества. Вещество надпочечника дифференцировано на корковый и мозговой слои (Рисунок 37).



**Рисунок 37 – Надпочечник крысы в норме (контроль): а) капсула, б) корковый слой, в) мозговой слой.**

Окраска: гематоксилином и эозином. х200.

Корковое вещество надпочечников состоит из тяжелой эпителиальных клеток, разделенных прослойками соединительной ткани. В корковом веществе выделяют 3 зоны: клубочковая, пучковая и сетчатая (Рисунок 38).

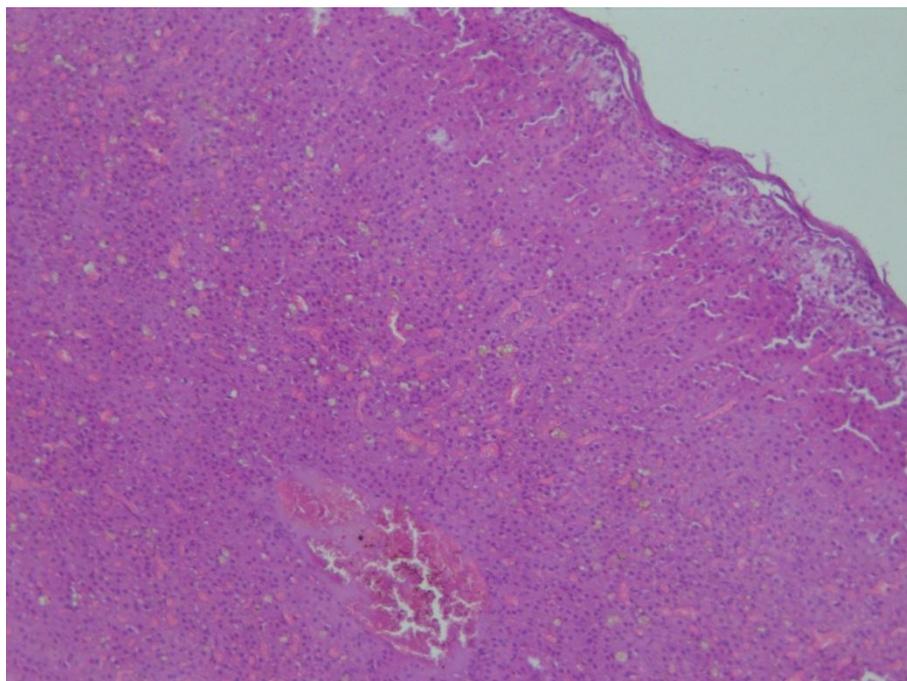


Рисунок 38 – **Корковое вещество надпочечников (контроль): а) клубочковая зона, б) пучковая зона; в) сетчатая зона.**  
Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

Корковая зона состоит из мелких клеток-эндокриноцитов, которые образуют округлые скопления похожие на клубочки. Эндокриноциты клубочковой зоны содержат мало липидов.

Пучковая зона наиболее широкая и состоит из тяжелой крупных эндокриноцитов. Они кубической или призматической формы. В цитоплазме крупных эндокриноцитов содержится большое количество липидов. Эндокриноциты, содержащие липиды, имеют светлую цитоплазму. Между ними определяются более мелкие темные клетки, в цитоплазме которых содержится мало липидов.

Сетчатая зона коркового вещества состоит из мелких клеток кубической, овальной или угловатой формы. В цитоплазме этих клеток мало липидов, их называют адренкортицитами. Они формируют сеть из разветвленных тяжей. В сетчатой зоне преобладают темные клетки.

Мозговое вещество состоит из мозговых эндокриноцитов или хромаффинных клеток (Рисунок 39).

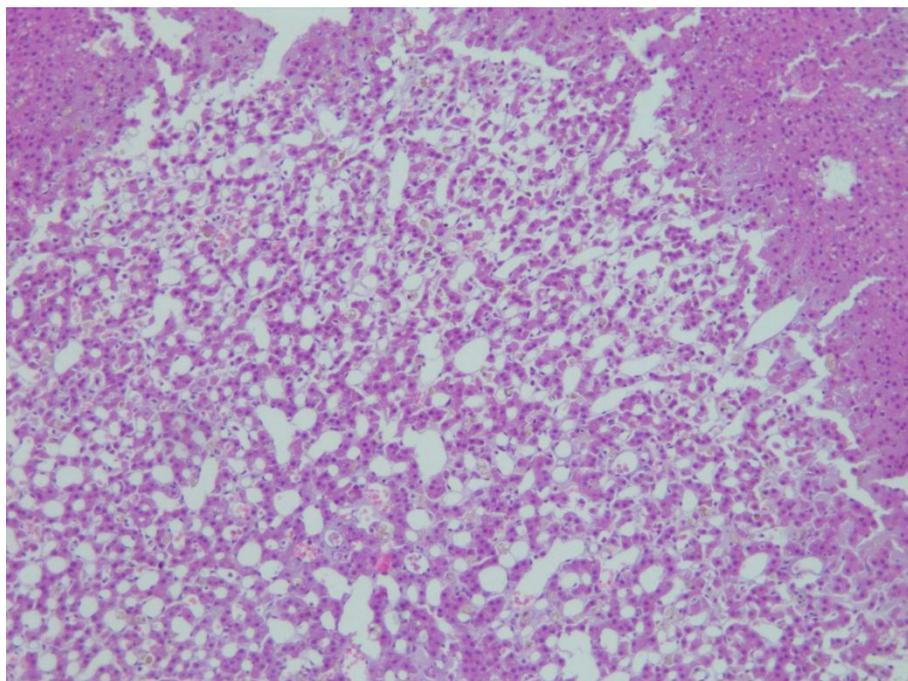


Рисунок 39 – **Мозговое вещество надпочечников в норме (контроль).**  
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Мозговые эндокриноциты разделены между собой капиллярами синусоидного типа. Различают светлые и темные клетки. Кортикальное вещество отделяется от мозгового слоя прослойкой ткани. Строма надпочечников образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой проходят сосуды.

## *II. Результаты исследования надпочечника крысы после адреналэктомии*

После односторонней адреналэктомии при микроскопическом исследовании оставшегося надпочечника выявлена диффузная гиперплазия коркового и мозгового слоев. Кортикальный слой становится шире в 2 раза. В нем отчетливо прослеживается гиперплазия всех 3 зон (Рисунок 40).

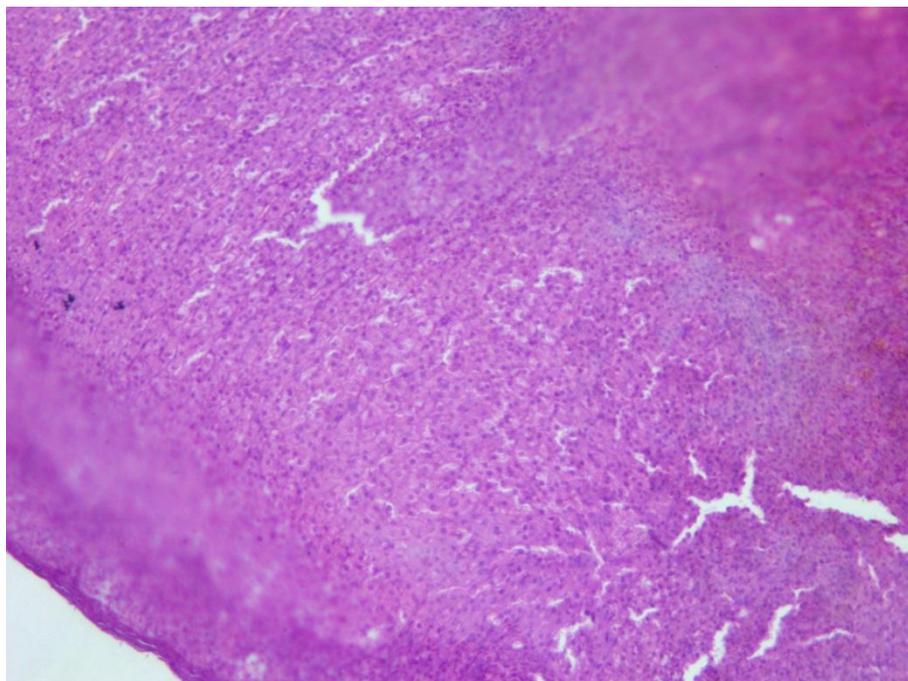


Рисунок 40 – **Диффузная гиперплазия коркового слоя надпочечника (адреналэктомия).**  
Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В клубочковой зоне эндокринокиты гипертрофированы, они значительно больше, чем в контрольной группе. Эндокринокиты клубочковой зоны формируют фигуры, которые больше по размерам и имеют грушевидную форму (Рисунок 41).

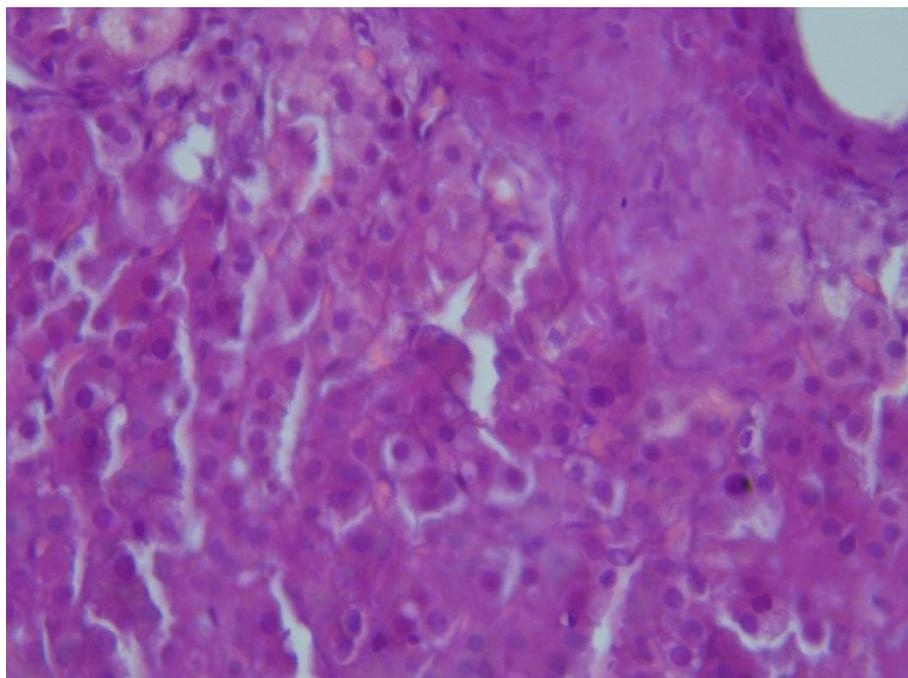


Рисунок 41– **Гиперплазия клубочковой зоны надпочечника с формированием грушевидных фигур (адреналэктомия).**  
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Пучковая зона значительно увеличена по сравнению с контролем: эндокриноциты больше по размерам, ядра их крупные и гиперхромные. В цитоплазме эндокриноцитов пучковой зоны увеличено количество липидов. Липидные включения более крупные, чем в контрольной группе (Рисунок 42).

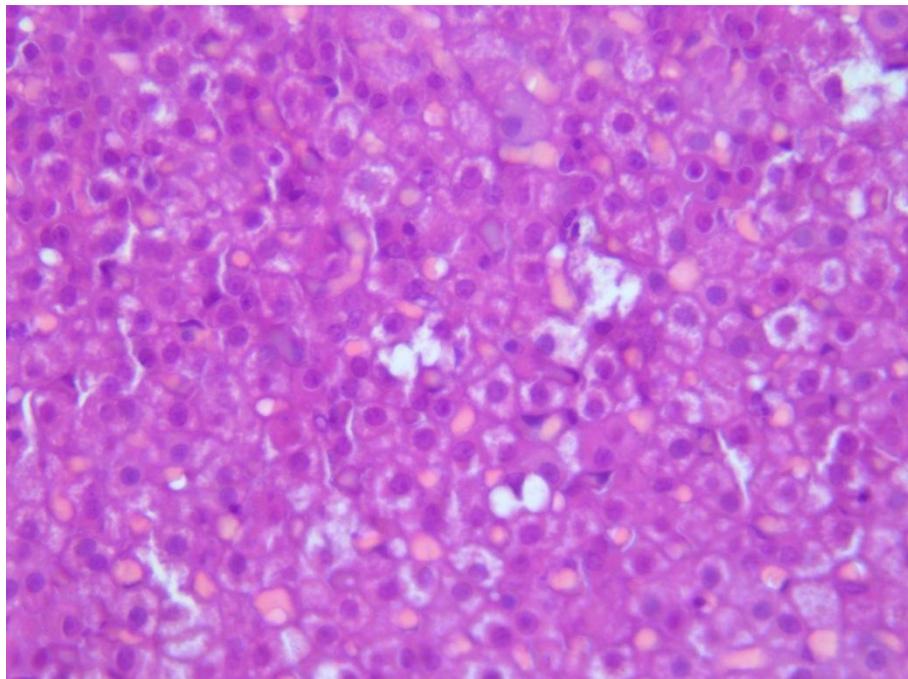


Рисунок 42 – **Крупные капли липидов в цитоплазме эндокриноцитов пучковой зоны (адrenaлэктомия).**

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Сетчатая зона коркового слоя шире, чем в контрольной группе. Адренкортикоциты сетчатой зоны увеличены в размерах, они в основном овальной формы. Они формируют сеть, как и в контрольной группе. В сетчатой зоне преобладают темные клетки.

В корковом слое встречаются островки светлых крупных клеток, похожие на хромоаффинные клетки (Рисунок 43).

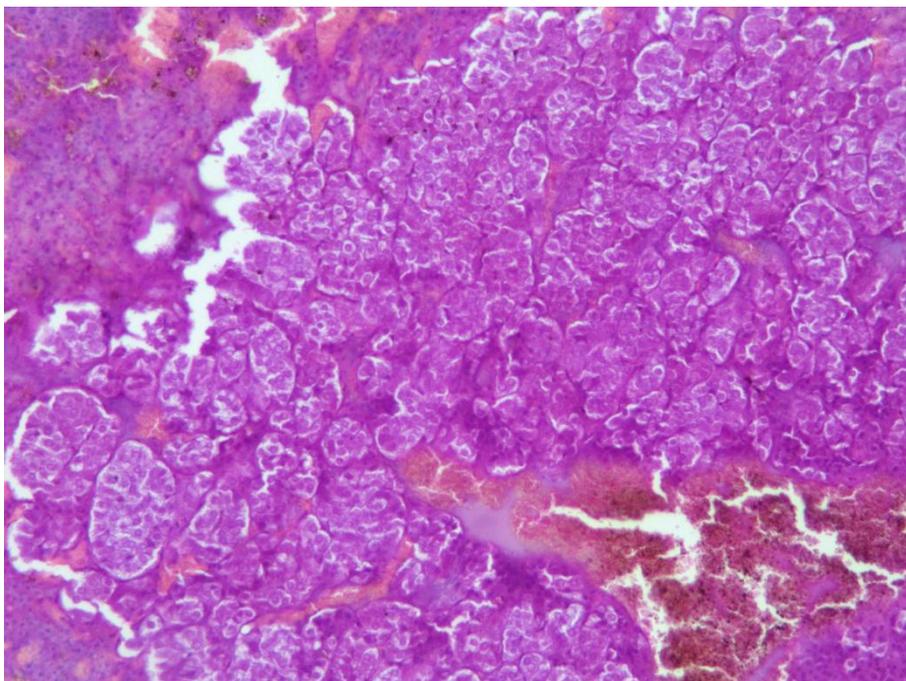


Рисунок 43 – Очаги гиперплазии хромаффинных клеток в корковом слое (адrenaлэктомия).  
Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

Мозговой слой оставшегося надпочечника значительно расширен по сравнению с контрольной группой. Хромаффинные клетки увеличены в размерах (Рисунок 44).

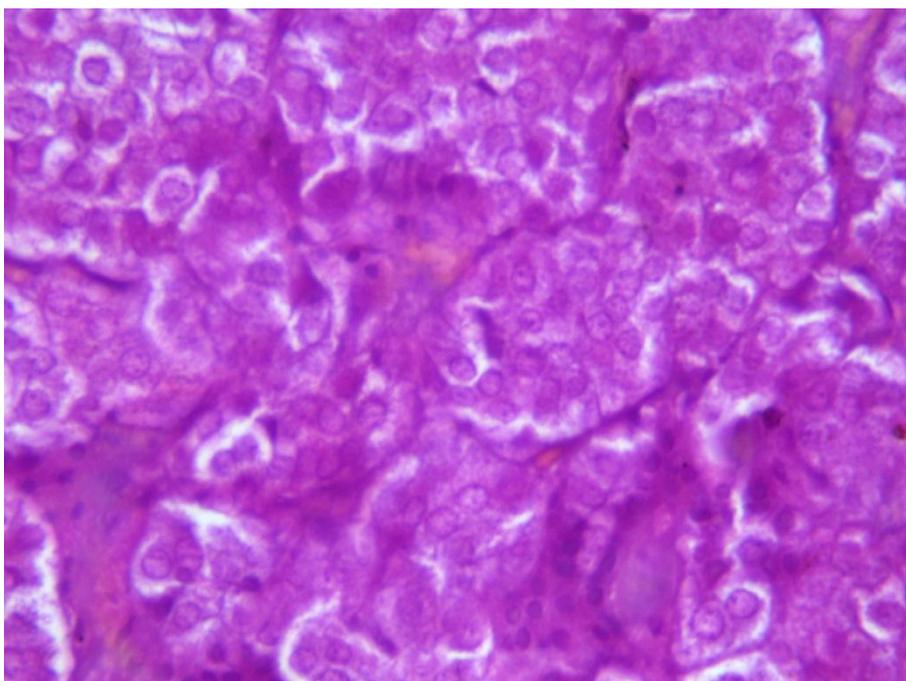


Рисунок 44 – Гипертрофия хромаффинных клеток мозгового слоя (адrenaлэктомия).  
Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

При односторонней адреналэктомии крыс в сохранившемся надпочечнике наблюдается диффузная равномерная гиперплазия всех слоев. Гиперплазия характеризуется увеличением площади корковой, пучковой и сетчатой зон, увеличением размеров клеток и их ядер, увеличением количества липидов в цитоплазме эндокриноцитов.

### *III. Результаты исследования надпочечника крысы после овариоэктомии*

При овариоэктомии выявлена гиперплазия оставшегося надпочечника, но она имеет неравномерный характер. Клубочковая и пучковая зоны умеренно гиперплазированы, а сетчатая зона значительно гиперплазирована и составляет более 75 % площади коры (Рисунок 45).

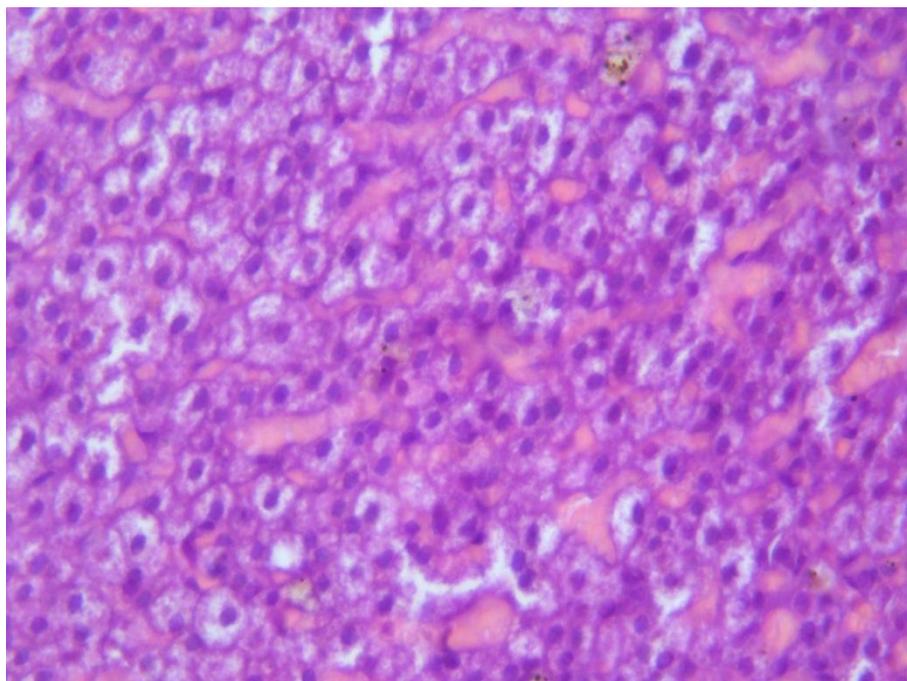


Рисунок 45 – **Выраженная гиперплазия сетчатого слоя коры надпочечника (овариоэктомия).**

Окраска: гематоксилином и эозином.х400.

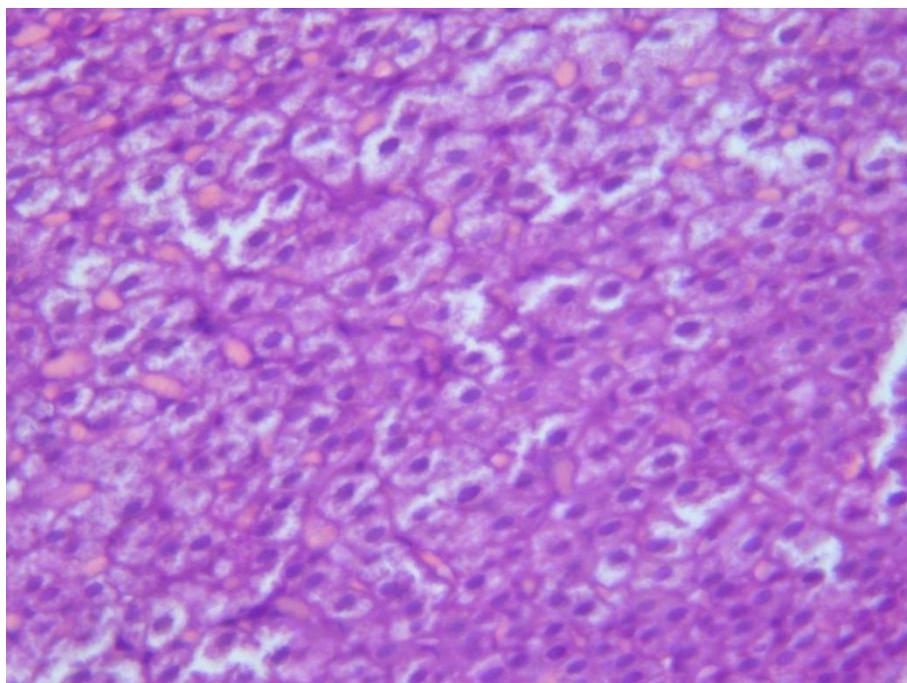
Адренокортикоциты увеличены в размерах, клетки овальной или кубической формы. Наряду с темными клетками встречается большое количество светлых клеток. Светлые клетки овальной формы, ядро расположено в центре.

Мозговой слой надпочечников при овариоэктомии подвергается умеренной гиперплазии. Хромаффинные клетки увеличены в размерах, со светлой цитоплазмой. Соотношение светлых и темных клеток одинаковое.

Таким образом, при овариоэктомии в надпочечнике крысы происходит умеренно выраженная диффузная гиперплазия всех слоев. Однако отмечается более выраженная диффузная гиперплазия сетчатой зоны.

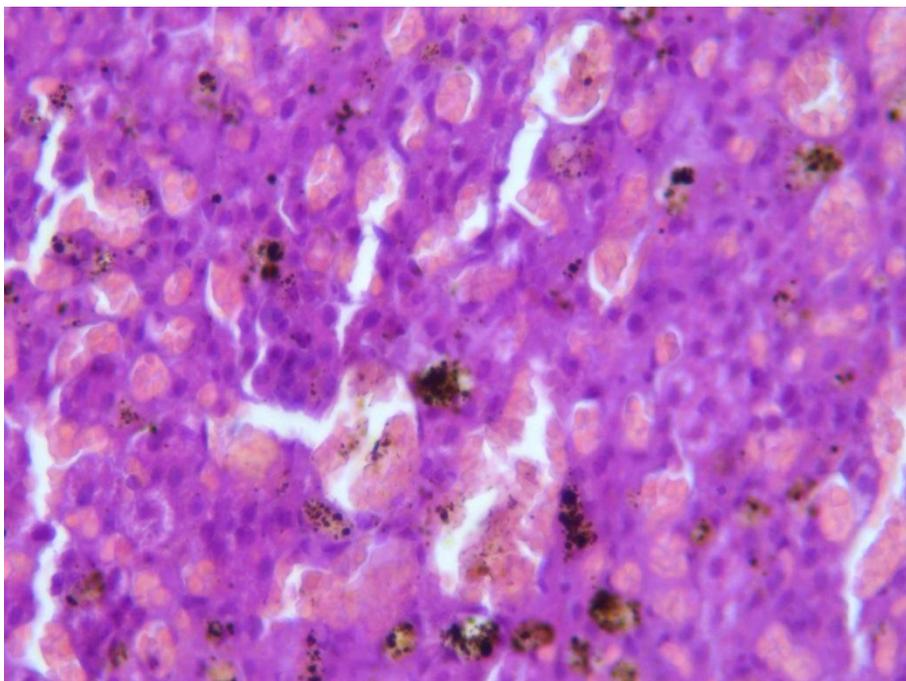
*IV. Результаты исследования надпочечника крысы при сочетанной адреналэктомии и овариоэктомии*

При сочетании адреналэктомии и овариоэктомии происходит диффузная гиперплазия коры и мозгового слоя надпочечников. Отмечается увеличение площади клубочковой, пучковой и сетчатой зон. Гиперплазия сетчатой зоны более выражена по сравнению с контрольной группой и с адреналэктомией. Эндокриноциты корковой и пучковой зоны увеличены в размерах (Рисунок 46).



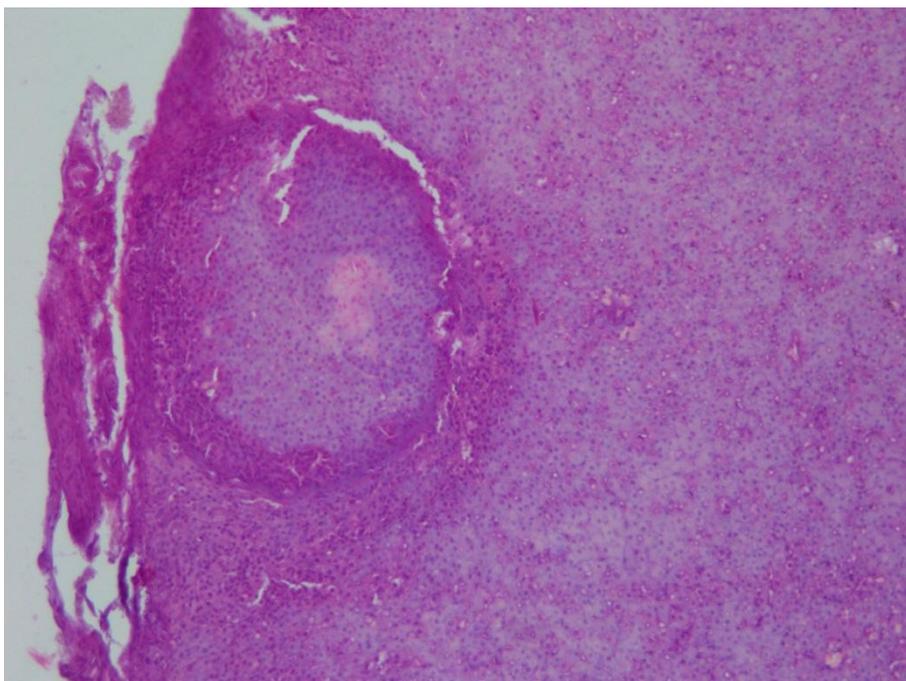
**Рисунок 46 – Гиперплазия клеток пучковой зоны.**  
Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

В цитоплазме экзокриноцитов пучковой зоны увеличено количество липидов. Липидные капли крупные, расположены неравномерно. Во всех зонах коры и в мозговом слое цитоархитектоника надпочечника не нарушена. Синусоидные капилляры мозгового слоя несколько расширены, полнокровные (Рисунок 47).



**Рисунок 47 – Полнокровные синусоидных капилляров мозгового слоя надпочечников (адrenalэктомия и овариоэктомия).**  
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

При сочетании адrenalэктомии и овариоэктомии на фоне диффузной гиперплазии выявлены узлы гиперплазированных эндокриноцитов (Рисунок 48).



**Рисунок 48 – Очаговая (узловая) гиперплазия надпочечника крысы (адrenalэктомия и овариоэктомия).**  
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

В надпочечнике имеется ростковая зона: она расположена между клубочковой и пучковой зонами и называется промежуточной зоной. В этой зоне находятся мелкие малоспециализированные клетки, которые размножаются и обеспечивают пополнение клеток коры. При адреналэктомии, овариоэктомии и сочетании адреналэктомии и овариоэктомии промежуточная зона значительно расширяется, в ней увеличивается количество клеток, и они становятся более гиперхромными.

Таким образом, при сочетании адреналэктомии с овариоэктомией отмечается диффузно-очаговая гиперплазия сохранившегося надпочечника. Происходит диффузная гиперплазия коркового и мозгового слоев и на этом фоне появляются очаги гиперплазии с четкими контурами. В корковом слое преобладает гиперплазия сетчатого слоя.

\*\*\*

Результаты проведенного гистологического исследования показали, что при адреналэктомии в сохранившемся втором надпочечнике крысы происходит диффузная гиперплазия всех слоев надпочечника. Гиперплазия сопровождается увеличением размеров эндокриноцитов, их ядер, увеличением количества и размеров липидных капель.

При овариоэктомии в надпочечнике крысы происходит избирательная гиперплазия сетчатой зоны коры, что обусловлено, по-видимому, усиленной выработкой эстрогенов и прогестерона адреналкортикоцитами.

При сочетанной операции адреналэктомии и овариоэктомии отмечается диффузно-очаговая гиперплазия сохранившегося надпочечника с выраженной гиперплазией сетчатой зоны.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполненное исследование убедительно показало, что яичники и надпочечники вовлечены в реализацию побочного действия типичных нейролептических препаратов. Прежде всего, на это указывает неодинаковая чувствительность самцов и самок животных к каталептогенному влиянию галоперидола на фоне и без стресса, о чем свидетельствует выявленное нами существенное отличие в действии нейролептика у особей разного пола. При этом у самок животных характер влияния препарата варьировал в зависимости от сохранности овариальной функции, зависел от изменения функциональной активности надпочечников. Следовательно, можно заключить, что имеет место совокупность факторов, определяющих влияние яичников и надпочечников через ГГГС и ГГНС на развитие нежелательного эффекта нейролептика.

Экспериментальные исследования на животных позволили оценить нейротропное действие антипсихотического лекарственного средства на мужской и женский организмы, определить изменения эффекта нейролептика под воздействием стресса, при нарушении функции надпочечников и яичников и с учетом флюктуации уровней половых гормонов в течение эстрального цикла у женских особей.

Интересным оказалось действие хронически вводимого эстрогенного препарата на формирование каталепсии у самок животных в разных периодах после кастрации. Так, после удаления яичников на фоне эстрогенизации частично восстанавливалось нейротропное влияние галоперидола. Результаты согласуются с наблюдениями о повышении экзогенными эстрогенами активности коркового и мозгового слоя надпочечников. При этом гипертрофия надпочечников при длительном введении эстрогена развивалась у интактных и отсутствовала у гипофизэктомированных животных, что говорит об участии АКТГ. Впрочем, вероятно, эстрогенный препарат напрямую действует на адреналовые железы (Сурина М.Н., 1970, 1972; Paulmyer-Lacroix O. et al., 1996; Резниченко Е. В., 2009). С другой стороны, связанное с гонадэктомией увеличение активности моноаминэргических нейронов у самцов и самок крыс было уменьшено в

большей степени физиологическими концентрациями эстрадиола, чем тестостерона (Bitar M.S. et al., 1991; Сильвия К. Роузвия, 2004).

Согласно нашим данным, хроническая эстрогенизация потенцировала галоперидоловую каталепсию в ранних сроках после овариоэктомии преимущественно в вечернее время, а в позднем периоде – в утренние часы, восстанавливая активность препарата до уровня, зарегистрированного у интактных крыс-самок. После кастрации в поздних сроках по сравнению с ранним периодом чувствительность к галоперидолу под влиянием эстрогена повышалась при использовании меньших доз нейролептика.

Сходные результаты были получены на кастрированных самках при многопараметрическом тестировании. На фоне заместительной гормональной терапии эстрогенным препаратом после удаления яичников (в ранних сроках) усиливалась противотревожная и седативная активность диазепама, при этом эффекты были выраженнее, чем у интактных самок животных. Вероятно, реализуется универсальное действие заместительной гормональной терапии. Также в ранних периодах после удаления яичников синэстрол восстанавливал спектр активности анксиолитика диазепама в условиях конфликтной ситуации до уровня показателей у интактных самок животных, но наиболее отчетливое антиконфликтное влияние бензодиазепина в сочетании с синэстролом установлено в поздних сроках после кастрации (Манвелян Э. А., 2008; Манвелян Э., Батурин В., 2011). Аналогичным образом установлены компенсирующие свойства эстрадиола в случае комбинированного применения с кардиотропными средствами по результатам ритмической вариационной пульсометрии (Колодийчук Е. В., 2004). Согласно другим наблюдениям, многократное применение 17 $\beta$ -эстрадиола в сочетании с галантамином улучшало когнитивный и психофизиологический статус у женщин с гипоэстрогенным синдромом и оказывало полное антиамнестическое действие при экспериментальной нехватке эстрогенов у самок крыс (Казакова С. Б., Сапронов Н. С., 2008; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., 2009). Позитивное влияние эстрогенов в сочетании с холинотропными средствами (ингибитором холинэстеразы такрином) показано у

пациенток с шизофренией, сопровождающейся когнитивными нарушениями и у женщин в периоде менопаузы в случае комплексной фармакотерапии болезни Альцгеймера (Krause D.M. et al., 2006; Mortimer A. M., 2007; Арушанян Э.Б., 2008; Федотова Ю.О., 2008; Barrett-Connor E., Laughlin G.A., 2009; Kulkarni J., 2009).

Фармакологическую реакцию регулирует одновременное влияние множества обуславливающих факторов, определяющих манифестацию, протекание сложного многостороннего действия каждого фармакологического вещества (Батурин В. А, Колодийчук Е. В., 2003; Манвелян Э.А., 2008). Биологические отличия женских и мужских организмов, гормональные изменения формируют условия реализации нейротропного эффекта.

Накопленные факты о половых различиях на разных уровнях (от поведенческого до клеточного) дают представление о различиях эффектов лекарственных средств в женском и мужском организмах и механизмах формирования подобных отличий. Согласно данным литературы, стационарная фармакотерапия женщин с психоневрологическими расстройствами была интенсивнее, чем у мужчин. Установлены были отличия в структуре и в среднем количестве назначений. В частности, при шизофрении пациенткам назначали чаще нейролептические препараты с преимущественной антипсихотической активностью, тогда как у пациентов больше использовали нейролептики с преимущественно седативным влиянием. Гендерные различия показаны были также в режимах дозирования для психотропных препаратов. В частности, пациентам чаще назначали сравнительно более высокие дозы препаратов, и у них же быстрее, чаще развивались эффекты терапии (Kelly D. L., 2006; Манвелян Э.А., 2008). В свою очередь, осложнения психофармакотерапии были разнообразнее и тяжелее у женщин (Батурин В.А. и др., 2009; Манвелян Э., Батурин В., 2011). С этими клиническими наблюдениями согласуются полученные экспериментальные результаты о более интенсивной каталепсии у самок крыс.

Неодинаковая выраженность нейротропного ответа у особей разного пола

обусловлена отличиями в психопатологии, патофизиологии нервной системы и деятельности нейромедиаторных систем мозга, определяемых психотропными свойствами половых гормонов (Манвелян Э. А., и соавт., 2012, 2013). Циклические гормональные колебания в женском организме (ОМЦ,ЭЦ), периодические флюктуации содержания в плазме репродуктивных стероидов (эстрогенных, гестагенных гормонов, гонадотропинов) (Бабичев В. Н., 2005, 2006) несомненно, будут влиять на нейротропный ответ.

Вместе с тем, с наступлением менопаузы половая разница в лекарственной чувствительности сглаживается. Впрочем, помимо эстрогенов, необходимо учитывать и влияние тестостерона на моноаминергическую передачу, и возрастные дистрофические изменения в мозговой ткани (Melkersson K. J. et al., 2001; Арушанян Э.Б., 2008).

Поскольку антипсихотическая и нейротропная активность объясняется изменением функционального состояния базальных ганглиев, важными представляются результаты магнитно-ядерно-резонансного исследования о росте объема хвостатых ядер у пациентов при продолжительной терапии атипичными нейролептическими медикаментами, тогда как у пациенток показатель существенно уменьшался (Heitmiller D. R. et al., 2004).

Полученные нами экспериментальные наблюдения согласуются с клиническими оценками эффективности психотропных лекарственных препаратов и осложнений фармакотерапии у женщин с психическими нарушениями. В частности, более интенсивная у крыс самок каталептогенная активность галоперидола согласуется с данными фармакоэпидемиологических исследований о большей выраженности, частоте нейролептического синдрома у женщин, получающих «типичные» нейролептики при шизофрении (Манвелян Э.А. и соавт., 2009, 2012, 2014). Следовательно, можно предполагать более высокую эффективность нейролептиков у женских особей и повышенную чувствительность женского организма к антипсихотическим препаратам. Также, установлена большая частота применения у пациентов, нежели у пациенток, более высоких доз нейролептических препаратов, что согласуется с наблюдениями о

необходимости введения мужчинам почти вдвое больших доз антипсихотических средств для получения ощутимых клинических результатов (Kelly D. L., 2006; Манвелян Э.А., 2008).

Факты, полученные нами, согласуются с наблюдениями ряда авторов об осложнениях фармакотерапии, отмечаемых у женщин без зависимости от использованных нейролептиков (депрессивные нарушения, увеличение веса, гипотензия, гиперпролактинемия, репродуктивные дисфункции (Горобец Л. Н. и соавт., 2006; Штарк Л. Н. и соавт., 2011; Ouwehand A.J. et al., 2012; Юнилайнен О. А., Доровских И. В., 2013). Согласуются они и со сведениями о гендерных отличиях в формировании у пациентов с шизофренией ожирения при лечении антипсихотическими препаратами (Горобец Л. Н., 2005, 2012). Также, большая частота применения противопаркинсонических средств у пациенток связана с более тяжелыми и частыми у них осложнениями при фармакотерапии психотропными препаратами (Батурин В.А. и соавт., 2009).

Наряду с гендерными нейрохимическими, нейромедиаторными, психофизиологическими отличиями при определении эффективности нейролептиков важно учитывать и особенности фармакокинетики препаратов, которые могут быть существенно различны в мужском и женском организмах. Часто отмечаемая тенденция – более высокое содержание веществ в плазме у женщин – объясняет большую чувствительность женского организма к галоперидолу и более выраженную каталепсию у самок (Манвелян Э.А., Булгакова М.Д., 2011). Кроме того, в связи с различной активностью ферментов печени, вовлекаемых в метаболизм ксенобиотиков, содержание в плазме крови ряда лекарственных средств у женщин в состоянии пременопаузы было выше, чем у мужчин того же возраста. Разница сглаживалась после менопаузы, что совпадает с известным положением о более интенсивной биотрансформации ксенобиотиков у самцов. Указанные факты согласуются с данными о более частом использовании у мужчин психотропных средств в дозах, превышающих дозы у женщин (Манвелян Э.А., 2008; Кукес В.Г., 2009; Манвелян Э., Батурин В., 2011).

Очевидно, что данные исследования подтверждают неидентичность механизмов развития нейротропного действия галоперидола на женский и мужской организмы: различия обусловлены влиянием яичников и надпочечников.

В последние годы внимание исследователей привлекают особенности лекарственной терапии пациенток, в том числе, с психическими заболеваниями, и, в частности, при заместительной гормонотерапии (Аведисова А. С. и др., 2006; Горобец Л. Н., 2008; Манвелян Э.А., 2008; Манвелян Э.А. и соавт., 2012).

Фармакоэпидемиологическими исследованиями установлены заметные отличия в эффектах, режимах дозирования, структуре назначений, тяжести и частоте осложнений терапии психотропными препаратами между овариоэктомированными пациентками и женщинами с сохраненными яичниками. В группах женщин без гонад чаще назначали меньшие дозы медикаментозных средств. При шизофрении у женщин с удаленными яичниками использовали меньшее количество нейролептиков, нежели у пациенток с сохраненными гонадами. У них же быстрее отмечали редуцирование симптомов заболевания, развитие эффектов лечения и практически не наблюдали нежелательных лекарственных реакций (Батурин В.А. и соавт., 2009; Манвелян Э., Батурин В., 2011).

По полученным нами данным, у самок животных после овариоэктомии в ранних сроках слабее галоперидоловая каталепсия, что согласуется со сведением об уменьшении после кастрации самок плотности D1- и D2-подтипов ДА-рецепторов без изменения их аффинитета (Lammers С. Н. et all, 1999; Федотова Ю.О., 2008; Баришполец В.В. и соавт., 2009). Сходное изменение фармакологического эффекта показано при изучении у овариоэктомированных самок «седативного» действия галоперидола и клозапина, специфической антиконфликтной активности транквилизаторов (Манвелян Э.А., 2008). Кроме того, по данным проведенного нами косинор-анализа овариоэктомия изолированная и в сочетании со стрессом в ранних сроках разрушала организованный циркадианный ритма каталептогенной активности галоперидола в малой дозе, что свидетельствовало о нарушении процессов адаптации у животных, перенесших овариоэктомию и стресс.

Также, по итогам проведенной работы выявлена зависимость психофармакологического эффекта у кастрированных самок от сроков после удаления яичников. После овариоэктомии ослабляется каталептогенное влияние галоперидола более выражено в поздних, нежели в ранних сроках после кастрации. В наблюдениях клиницистов, доклинических исследованиях показано вовлечение эстрогенов в регуляцию синтеза и оборота нейромедиаторов, продемонстрирована их роль при нарушениях функций гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (McEwen B. S., 2002; Сапронов Н.С., Федотова Ю. О., 2009). Для эстрадиола убедительно продемонстрировано модулирующее действие на системы медиаторов: дофамин-, серотонин-, холин-, ГАМК-, адренергическую и другие (McEwen B. S., et all, 2001; Foy, M.R. et all, 2008, a; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., 2009). Показан нейропротекторный эффект эстрадиола в условиях дефицита эстрогенов, подтверждено участие гормонов яичников в патогенезе биполярных расстройств, аффективных состояний, ряда деменций (Halbreich U., Wamback S., 2003; Rubinow D. R., Schmidt P. J., 2003; Weinstock L., Cohen I., 2003; Walf A., Frye C., 2006; Sanchez M. G., et all, 2010; A. Gogos et all, 2012).

Действие эстрогенов, учитывая перmissive эффекты, исследовалось при сочетанном использовании у кастрированных самок животных (McEwen B. S., 2002; Батурин В. А., Колодийчук Е. В., 2003; Казакова С. Б., 2009; Федотова Ю.О. и соавт., 2012; Манвелян Э.А. и соавт., 2012, 2013). В сочетании с галоперидом синэстрол усиливал нейролептическую каталепсию в ранних сроках после овариоэктомии преимущественно вечером, а в позднем периоде – в утренние часы, способствуя восстановлению активности препарата до уровня у интактных крыс-самок. Чувствительность к галоперидолу под влиянием эстрогенного препарата повышалась при использовании меньших доз нейролептика в позднем периоде после кастрации при сравнении с ранним. Интересно, что по результатам косинор – анализа циркадианный ритм каталептогенного действия нейролептика восстанавливался в группе ОЭ самок, в поздних сроках кастрации получавших меньшую дозу нейролептика. Вероятно, компенсировать нехватку эстрогенов после овариоэктомии могут, в определенной степени, собственные механизмы (Мануилова

И. А., 1980; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2009; Манухин И.Б. и соавт., 2006, 2012).

Полученные результаты согласуются с наблюдениями авторов, показавших восстановление синэстролом «противотревожного» действия галоперидола, клозапина по итогам многопараметровой оценки поведения животных, тестирования в «открытом поле» (Манвелян Э.А., 2008). Аналогичное потенцирующее влияние эстрадиола продемонстрировано для антидепрессивной активности 8-ОН-DPAT, кетансерина на модели принудительного плавания (Барабанова С. В. и соавт., 2007; Федотова Ю. О., 2008). Результаты, полученные нами, вероятно, объясняются устранением синэстролом нарушенного баланса эстрогенов, расстройства при кастрации связей между функциональной активностью гормональной и медиаторными системами.

Однако синэстрол проявлял и угнетающие свойства, ослабляя каталепсию в ранних сроках после кастрации утром, а в позднем периоде – преимущественно в темное время суток. Аналогичным образом устранение противотревожного эффекта тамоксифена при совместном использовании с 17- $\beta$ -эстрадиолом у ОЭ самок продемонстрировано при тестировании в крестообразном лабиринте и «открытом поле» (Казакова С. Б. и соавт., 2007). Ограничивающее влияние синэстрола также, вероятно, связано с повышением эстрогенами активности ДА-ергической передачи путем десенситизации D2-подтипа рецепторов и действия на ГАМК-ергическую опосредованную регуляцию дофамина (McEwen B. S., 2002; Арушанян Э.Б., 2008).

Также, возможно, изменение каталептогенного эффекта нейролептика у кастрированных самок животных на фоне хронически использованного синэстрола обусловлено повышением нейронального синтеза дофамина без истощения его содержания в полосатом теле и без изменения содержания метаболита дофамина – диоксифенилуксусной кислоты (Di Paolo T., 1994; Баришполец В.В. и соавт, 2009). Возможно, захват дофамина в полосатом теле ингибируется эстрадиолом путем подавления мембранного транспортера (Tompson T.L. et al., 2000). При введении эстрадиола самкам без гонад

усиливается рост нейритов DA-ергических нейронов, повышается связывающая способность D<sub>2</sub>-подтипа рецепторов в гипофизе, гипоталамусе (нигростриатная, мезолимбическая системы) (McEwen B. S. et al., 1994; Daniel J.M. et al., 2006; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., 2009).

Ответная реакция крыс-самок при применении препарата в различных стадиях эстрального цикла оказалась неоднозначной. В стадии проэструса / эструса преимущественно проявлялось каталептогенное влияние. Сходные результаты были получены при оценке антиконфликтного действия диазепама, «седативного» и «противотревожного» влияния диазепама, гидазепама при многопараметрическом тестировании, «противотревожного» эффекта мелатонина, селенсодержащего аналога феназепама R<sup>o</sup> при многопараметрической оценке и гидазепама в «открытом поле» (Манвелян Э.А., 2008). Неоднозначное действие препаратов в разных фазах ЭЦ подчеркивает важную роль флюктуаций уровня гормонов яичников в механизмах формирования эффектов лекарственных средств. Различия в каталептогенной активности галоперидола, зависимые от фазы ЭЦ, возможно, связаны с действием эстрогенов на дофаминергическую систему (Bitran D. et al., 1991; Баришполец В.В. и соавт., 2009). Также показана способность эстрадиола к модуляции экспрессии собственных рецепторов при изменении соотношения гормонов организма. В частности, установлено повышение уровня экспрессии мРНК эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе крыс в стадиях метаэструса и эструса, тогда как в фазе диэструса показатель был низок (Falkenstein E. et al., 2000; McEwen B. S., 2001, 2002).

По данным проведенных экспериментов эстрогенизация синэстролом приводила к частичной коррекции постстрессорных изменений, восстанавливая активность препарата, характерную для интактных особей. Стресс в сочетании с эстрогенизацией при овариоэктомии усиливал каталептогенную активность галоперидола, отчетливее при применении меньшей дозы препарата. Потенцирующее действие комбинации стресса и синэстрола в позднем периоде после кастрации было слабее, чем в ранних сроках, и смещено с дневных часов на преимущественно вечернее время. Наши полученные результаты согласуются с

наблюдениями о зависимости продолжительности заместительной гормонотерапии эстрогенами и латентного периода после удаления яичников (Федотова Ю. О., 2008).

Изучение нейротропного эффекта антипсихотического лекарственного средства у интактных самцов и самок крыс позволило выявить суточный периодизм, а также особенности, связанные с колебаниями уровня половых гормонов. Так, существенные гендерные отличия при применении галоперидола в меньшей дозе выявлялись в дневные и вечерние часы, то есть, в светлое время суток, и в ранние ночные часы – при использовании большей дозы.

Суточные различия в каталептогенной активности галоперидола у крыс выявлялись также в зависимости от сохранности функции яичников, а также у самок на протяжении эстрального цикла. Так, галоперидол вызывал более интенсивную каталепсию в проэструсе/эструсе преимущественно в светлое время суток. Полученные данные, вероятно, обусловлены суточными колебаниями аффинитета рецепторов дофаминергических, эстрогеновых и др., дофаминоблокирующими свойствами эстрогенов (Арушанян Э. Б., 2008). Кроме того, важно учесть, что секреция кортизола, как и АКТГ, имеет характерный суточный ритм с максимумом секреции в утренние часы (6-8 ч) (Эрнст Л.К., Варнавский А.Н., 2002; Дедов И.И. и соавт., 2009).

Также результаты можно объяснить влиянием эстрогенов у женских особей в физиологических условиях и при психопатологических расстройствах (Смирнов В.М., 2006; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2008; Nilsson S., J.-Å. Gustafsson, 2011). Действие яичниковых гормонов на дофаминергические, норадренергические, серотонинергические, холинергические, ГАМК-ергические системы существенно сказывается на разных аспектах функционального состояния мозга, подвергающегося эффектам эстрогенов, в том числе, аффективных расстройствах, двигательных нарушениях и пр. Многообразное действие эстрогенов на нейротрансмиттерную передачу медиаторов в мозге позволяет предположить их вероятное участие в патофизиологических механизмах ряда психических нарушений (Mitwally M. F., 2002; Бабичев В. Н., 2005; Карева Е.Н. и соавт., 2012;

Демидова О.В, Рыжавский Б.Я., 2013).

Полученные результаты согласуются с наблюдениями исследователей о гендерных различиях в поведенческих ответах у животных, важным фактором которых является действие половых стероидов, связанное с прямым участием в регулировании функционального состояния структурных образований мозга (Колодийчук Е. В., 2004; Бабичев В. Н., 2005; Манвелян Э.А. и соавт., 2012; Рыжавский Б.Я. и соавт., 2013). Действие их в итоге отражается и на психической сфере.

Итоги наблюдений о более отчетливом ограничении каталептогенного действия галоперидола в поздних, нежели ранних сроках после овариоэктомии косвенно согласуются с данными об уменьшении с возрастом у самок чувствительности к эстрадиолу эстрогеновых рецепторов. Длительный период нехватки эстрогенов у старых самок, вызванный гонадэктомией, без продолжительного и своевременного заместительного лечения гормонами, в свою очередь, подавляет способность связывать эстрадиол у специфических эстрогеновых рецепторов. Именно поэтому иногда эстрадиол оказывал менее отчетливое позитивное влияние на обучение и память старых гонадэктомированных самок (McEwen B. S., 2001; Сметник В. П., 2003; Сапронов Н.С. и соавт., 2008). С другой стороны, по данным клиницистов, у женщин с болезнью Паркинсона в постменопаузе применение препаратов эстрогенов ослабляло симптоматику заболевания, а дополнительное применение эстрогенных средств делало эффективнее дофаминергическую фармакотерапию (Saunders-Pullmann R. et al., 1999; Blanchert P. J. et al., 2000; Арушанян Э.Б., 2007, 2008). Следовательно, целенаправленное комбинированное фармакологическое воздействие на дофаминовые и эстрогеновые рецепторы приводит к восстановлению дофаминергических процессов у самок с удаленными яичниками.

Выявленное ослабление после стресса каталептогенной активности галоперидола у интактных самок согласуется с наблюдениями авторов об уменьшении антиконфликтного эффекта и инверсии антиагрессивного действия анксиолитических препаратов под влиянием стресса (Молодавкин Г. М. и соавт.,

2002, 2004), что объясняется стрессиндуцированным падением бензодиазепиновой рецепции (Yarkova.M., Seredenin S., 2012; Яркова М. А., 2013). Возможно, механизм ослабления каталепсии у интактных самок после стресса связан со снижением активности женской половой системы при стрессировании, обусловленном активацией ГГНС. Кортизол при этом подавляет секрецию в гипоталамусе гонадотропин-рилизинг-фактора, в гипофизе – лютеинизирующего гормона, в яичниках – эстрадиола. Также, кортизол ограничивает чувствительность к эстрадиолу разных тканей. Репродуктивная система, в свою очередь, посредством эстрадиола позитивно воздействует на стрессовую систему, стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона и подавляет обратный захват и расщепление катехоламинов (Bale T. L., Vale W. W., 2004; Tache Y., Brunnhuber S., 2008).

Анализ влияния нейролептического средства на самок в условиях экспериментальной односторонней адреналэктомии выявил ослабление галоперидоловой каталепсии при введении препарата в дозе 0,5 мг/кг. Как показал анализ литературы, возможность ослабления фармакологического эффекта психотропных препаратов при адреналэктомии была обнаружена для транквилизатора диазепама (Манвелян Э.А и соавт., 2012). Наши наблюдения можно интерпретировать, ориентируясь на данные о том, что дофаминергическая передача в неокортексе регулируется глюкокортикоидами, а снижение их уровня при адреналэктомии сопровождается ухудшением памяти. Показано, что глюкокортикоиды участвуют в модуляции нейронной активности моноаминергических систем мозга (Mizoguchi K. et al., 2004; Клочков Д. В. и соавт., 2008; Баженова Е.Ю. и соавт., 2012).

Можно предполагать, что циклические изменения в структуре и функциональной активности надпочечников, связанные с цикличностью работы яичников, влияние колебания уровня половых стероидов в женском организме на секрецию гормонов стресса (De Kloet E.R., 2003; Бабичев В. Н., 2006; De Kloet E.R. et al., 2008; Юферев В.С., 2010; Погодина С.В., Юферев В.С., 2013), отразились на нейротропном эффекте нейролептика после стрессирования

животных. Согласно полученным результатам, стресс-воздействие ослабляло выраженность галоперидоловой каталепсии, отчетливее в проэструсе / эструсе - фазе физиологического напряжения. Наши наблюдения согласуются с данными литературы об изменении характера ответа на стресс у самок на протяжении овариального цикла (Neill J.D., 1970; Басенко С.Н., 1999; Колодийчук Е.В., 2004; De Kloet E.R. et al., 2008). Так, реактивность надпочечников у обезьян в ответ на стресс, вызванный неподвижностью, зависима от стадии менструального цикла и наименьшая в фазе лютеальной (Шехова А.Н. и соавт., 1986). Полученные результаты также согласуются с наблюдениями о подъеме уровня кортикостероидов в стадии проэструс по сравнению с фазой диэструса при хроническом стрессе у белых крыс (Виноградова Е.П. и соавт., 1996; Тембай Т.В., 2004) и ослаблении глюкокортикостероидами эффекта галоперидола (Самохвалова Т.Н., 1999), и с данными о способности эстрогенов вмешиваться в функции дофаминергических структур мозга, проявляя дофаминоблокирующее влияние (Арушанян Э.Б., 2008).

Интересны данные косинор-анализа о том, что только у самок, пребывающих в стадии проэструс / эструс и получавших меньшую дозу галоперидола, был сформирован циркадианный ритм нейротропной активности галоперидола. Кроме того, интактные нестрессированные самки в проэструсе / эструсе оказались чувствительнее к каталептогенному эффекту нейролептика. Эти результаты могут быть объяснены сведениями о более низком уровне кортикостероидов в коре надпочечников в стадии эструс, чем в фазе диэструс. При этом уровень эстрогенов более высок в проэструсе / эструсе (Эскин И.А., 2000; McEwen B.S., 2002; Бабич В.Н., 2006; Fedotova J.O., 2008).

Действие стероидов яичников сказалось и на ответе надпочечников при стрессировании и введении галоперидола. Стресс-воздействие существенно снижало каталептогенную активность нейролептика, наиболее отчетливо у самок крыс. После стресса каталепсия была более отчетливой у самцов (Манвелян Э.А., Булгакова М.Д., 2011; Батурин В.А. и соавт., 2012;). Важно также, что по данным косинор-анализа была выявлена тенденция к разрушению ритма каталептогенного

действия галоперидола после стрессирования самцов и самок. Вероятно, стресс-воздействие препятствовало формированию суточной организации ритма нейроропной активности препарата.

Сходное стресс-индуцированное ослабление действия иных психотропных препаратов, угнетающих ЦНС, показано для антиконфликтного, проагрессивного (Молодавкин Г. М. и соавт., 2002, 2004; Вахитова, Ю. и соавт., 2010; Seredenin S. et all, 2010), противотревожного эффектов анксиолитиков (Манвелян Э.А., Анисимова Н.А., 2011).

Полученные нами результаты согласуются с данными о снижении активности женской половой системы под влиянием стресса (Бабичев В.Н., 2005). С другой стороны, возможно, выявленный диморфизм в эффектах нейрорептика в мужском и женском организмах обусловлен половыми различиями в уровне кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ), объясняемого исследователями не стимулирующим действием эстрогенов на уровень КСГ, а с угнетающим эффектом андрогенов. Кроме того, показано облегчающее воздействие эстрогенных гормонов и прогестинов на транскрипцию генов кортиколиберина и рецепторов кортикостероидов в мозге крысы (Курабекова Р.М. и соавт, 1990; Patchev V., Almeida O.F.X., 1996; Paulmyer-Lacroix O. et al., 1996; Кузьмина В.Е., 2008; Димитриев Д. А., Сапёрова Е. В., 2009).

Морфологические и гистологические исследования сохранившегося надпочечника после унилатеральной адреналэктомии, изолированной овариоэктомии либо сочетания оварио- и адреналэктомии подтвердили полученные сведения о заинтересованности яичников и надпочечников в формировании ответа на введение галоперидола. Согласно нашим данным, овариоэктомия немного ограничивала нарастание массы оставшегося надпочечника. При этом после кастрации ослаблялась выраженность галоперидоловой (0,5 мг/кг) каталепсии у самок крыс, а стресс-воздействие после кастрации усиливало галоперидоловую каталепсию у особей без яичников. Результаты совпадают с наблюдениями исследователей об уменьшении массы надпочечников после кастрации животных и снижении уровня кортикостероидов

в плазме крови. У самок эндогенные эстрогены обуславливают более высокий уровень функциональной активности коры надпочечников, тогда как овариэктомия снижала активность коры надпочечников, а экзогенный эстрадиола пропионат оказывал стимулирующее влияние на этих животных (Сурина М.Н., 1972; Бирюкова М. С., 2000; Эскин И.А., 2000; Курбатская, О.Н., 2005; Лихачев В.К., 2007; Манухин И.Б. и соавт., 2012).

Посткастрационный синдром, развивающийся после тотальной овариэктомии у женщин и самок животных и характеризующийся вегето-сосудистыми, нервно-психическими, обменно-эндокринными нарушениями, обусловлен и перестройкой функциональной активности ГГНС на фоне устранения эстрогенов. Считают, что изменения надпочечников после кастрации вызваны компенсаторным усилением в них синтеза эстрогенов (Мануилова И.А., 1980; Сметник В.П. и соавт., 1991; Курбатская, О. Н., 2005; Сметник В.П., Ильина Э. М., 2013). С этих же позиций может рассматриваться факт избирательной гиперплазии сетчатой зоны коры надпочечников, ответственной за синтез половых гормонов, после овариэктомии (Манвелян Э.А. и соавт, 2014). Гиперплазия сетчатой зоны коры надпочечников в данном случае может иметь центральное происхождение и развиваться вследствие чрезмерного синтеза гонадолиберинов гипоталамусом и (или) гонадотропинов гипофизом.

Интересно, что клинически врождённая гиперплазия сетчатой зоны коры надпочечников реализуется в виде адреногенитального синдрома, сопровождаемого дефицитом глюкокортикоидов, избытком АКТГ, торможением образования гонадолиберинов в гипоталамусе, гонадотропинов – в гипофизе, половых гормонов – в половых железах, и наиболее ярко проявляющегося у лиц женского пола (Яковлев В.Г. и соавт., 2008; Агаджанян Н.А. и соавт., 2009).

Также, важно отметить, что установлена и зависимость между функциональным состоянием коры надпочечников и степенью выраженности посткастрационного синдрома, развитие которого сопровождается относительным снижением активности коры надпочечников, в частности, продукции глюкокортикоидов, и ослаблением компенсаторных реакций организма

(Мануилова И.А., 1980; Гилзутдинова З.М., 1982; Манухин И.Б. и соавт., 2012).

С другой стороны, по нашим данным, при адреналэктомии, изолированной и в сочетании с овариоэктомией, увеличивалась масса и длина оставшегося надпочечника. При этом сочетание оварио- и адреналэктомии сопровождалось менее выраженной компенсаторной гипертрофией сохранного надпочечника. Овариоэктомия, изолированно не влияя, в комбинации с функциональной неполноценностью адреналовой железы вдвое ограничивала его рост в длину. Гистологическими исследованиями выявлена диффузная гиперплазия всех слоев сохранившегося надпочечника при адреналэктомии и диффузно-очаговая гиперплазия с выраженной гиперплазией сетчатой зоны при сочетанной адренал- и овариоэктомии (Манвелян Э.А и соавт., 2014). Полученные фармакологические результаты согласуются с морфологическими наблюдениями. Если адреналэктомия изолированно и в сочетании с овариоэктомией ослабляла каталепсию при введении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг, то овариоэктомия в условиях функциональной неполноценности надпочечника препятствовала ослаблению интенсивности каталепсии. При этом стресс на фоне адреналэктомии или комбинации адренал- и овариоэктомии потенцировал галоперидоловую каталепсию у самок.

С учетом межэндокринных взаимоотношений интересным оказалось действие эстрогенного препарата на развитие каталепсии у самок животных в разных сроках после экстирпации гонад. В частности, после удаления яичников на фоне хронически использованного синэстрола частично восстанавливалось каталептогенное действие галоперидола. Результаты согласуются с наблюдениями о повышении экзогенными эстрогенами активности коркового и мозгового слоя надпочечников. При этом гипертрофия надпочечников при длительном введении эстрогена развивалась у интактных и отсутствовала у гипофизэктомированных животных, что говорит об участии АКТГ. С другой стороны, вероятно и прямое влияние на адреналовые железы эстрогена (Сурина М.Н., 1972; Paulmyer-Lacroix O. et al, 1996; Резниченко Е. В., 2009). Также, связанное с гонадэктомией увеличение активности моноаминэргических

нейронов у самцов и самок крыс было уменьшено в большей степени физиологическими концентрациями эстрадиола, чем тестостерона (Bitar M.S. et al., 1991; Сильвия К. Роузвия, 2004).

Установленные в ходе исследования особенности нейротропного эффекта связаны с ролью яичников и надпочечников в развитии и течении болезненных процессов. Разница психофизиологических статусов, нейрохимических процессов мужских и женских организмов влияет на формирование лекарственной реакции. Удаление яичников и / или надпочечника, стресс меняют циркадианный ритм, эффективность и направленность побочного действия антипсихотического средства. Следовательно, яичники и надпочечники могут участвовать в реализации нейротропного действия галоперидола, выступая в роли модуляторов, способных как усиливать, так и ослаблять влияние нейролептика.

Результаты выполненного исследования и анализ литературы показали, что эндокринная система создает фон для реализации функциональной активности nigro-стриатной системы – разворачивания каталептогенного действия галоперидола (модели лекарственного паркинсонизма, нейролептического синдрома) посредством регулирования функционального состояния центральной и вегетативной нервной систем. При модификации гормональных воздействий организм переходит на другой функциональный уровень, что сопровождается изменением или разрушением циркадианной ритмики побочного эффекта типичного нейролептика, наиболее отчетливо при использовании меньшей, чувствительной, дозы – 0,5 мг/кг, и менее наглядно при введении препарата в дозе 1 мг/кг, вызывающего выраженную блокаду дофаминэргической передачи и существенные экстрапирамидные нарушения. При изменении функции яичников (овариоэктомия, эстрогенизация), надпочечников (адреналэктомия, стресс) nigro-стриатная система работает в новом режиме. Яичники, в целом, способствуют формированию более благоприятного фона для развития каталепсии, блокады дофаминэргической передачи в связи с проявлением эстрогенами нейролептикоподобного действия. В этой связи утрата яичников не приводит к существенному суммарному ограничению каталептогенного действия галоперидола, а

эстрогенизация на фоне овариоэктомии восстанавливает интенсивность каталепсии и даже потенцирует нейротропное влияние препарата.

Стрессирование сопровождается выбросом катехоламинов и глюкокортикоидов, соответствующим усилением периферических симпатических и центральных адренергических, а также дофаминергических, серотонинергических влияний, приводящих к ослаблению каталепсии у интактных животных, наиболее заметно у самок. Унилатеральное удаление надпочечника приводит к снижению уровней катехоламинов и глюкокортикоидов, ослаблению функциональной активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что сопровождается достоверным уменьшением интенсивности каталепсии при введении галоперидола в меньшей дозе.

Интересна динамика фармакогенного ритма побочного действия галоперидола, меняющегося в определенных ситуациях с изменением суточного ритма активности нигро-стриатной системы, на которую влияют функциональная активность ГГНС и ГГЯС. Циркадианный ритм каталептогенного действия галоперидола является результатом наслаивания суточных ритмов активности эстрогенов, глюкокортикоидов и катехоламинов, дофаминергической системы, этологического ритма двигательной активности. Выявленный патологический суточный ритм каталептогенной активности нейролептического средства в дозе 0,5 мг/кг был легко разрушаем, в отличие от ритма активности препарата в дозе 1 мг/кг. Более того, меньшая из использованных доз была чувствительна к половым различиям, флюктуации уровня половых гормонов на протяжении эстрального цикла, а, следовательно, соответствовала решению поставленных задач, была верно выбрана для доказательности при оценке функционального состояния дофаминергической системы.

Таким образом, в реализацию каталептогенной активности нейролептиков и ее циркадианную организацию, несомненно, вовлечены яичниковые и надпочечниковые механизмы, оказывающие модифицирующее действие на нигро-стриатную систему.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования и анализ литературы показали, что в реализацию нейротропного действия типичных нейролептиков и его циркадианную организацию могут быть вовлечены яичники и надпочечники. Галоперидоловая каталепсия, связанная с мобилизацией влияний стриатума в отношении двигательной сферы животных и обусловленная блокадой дофаминергических рецепторов nigro-стриатной системы, отличается у самцов и самок. Формирование каталепсии, ее выраженности, в определенной степени, вероятно, может зависеть от функции яичников. Действительно, в различных стадиях эстрального цикла выраженность галоперидоловой каталепсии меняется: она более интенсивна в проэструсе / эструсе, когда уровень эстрогенов максимален, и менее отчетлива в диэструсе  $\frac{1}{2}$ . Различия в каталептогенной активности галоперидола, зависящие от фазы эстрального цикла, возможно, связаны с действием эстрогенов на дофаминергическую систему. Удаление яичников и соответствующее снижение уровня эстрогенов влияет на nigro-стриатную систему: действие эстрогенов, подобное влиянию нейролептиков, исчезает, и выраженность каталепсии ослабляется. При введении экзогенных эстрогенов у овариоэктомированных самок интенсивность галоперидоловой каталепсии восстанавливается. Полученные данные позволяют предполагать, что яичниковые гормоны – эстрогены – усиливают действие нейролептиков, в том числе галоперидола, на дофаминергическую передачу в nigro-стриатной системе (Схема 1).

Согласно данным исследования, выраженность каталепсии меняется также при изменении функции другой эндокринной железы – надпочечников. Интенсивность галоперидоловой каталепсии ослаблялась у интактных животных при стрессе, сопровождаемом повышением уровня кортикостероидов в крови, что подтверждает вовлечение надпочечниковых гормонов в развитие эффектов нейролептиков. С другой стороны, при унилатеральном удалении надпочечника, а, следовательно, ослаблении активности ГГНС, выраженность каталепсии уменьшалась при введении галоперидола в меньшей дозе и усиливалась при

использовании в большей дозе. Это, вероятно, может свидетельствовать о модулирующем воздействии на дофаминергическую передачу в стриатуме надпочечников.

Интересно было обнаружить факт взаимного влияния исследованных желез внутренней секреции, при реализации которой на фоне сочетанной адренал- и овариоэктомии ослаблялась каталепсия в случае введения галоперидола в меньшей дозе. Однако при этом каталептогенная активность нейролептика была выраженнее, нежели при одной адренал-эктомии. Это, вероятно, может служить доказательством изменения чувствительности рецепторов и синтеза дофамина. Возможно, на интенсивность галоперидоловой каталепсии и функцию стриатума указанные железы способны оказывать однонаправленное синергичное действие.

Следовательно, можно предполагать, что на реализацию каталептогенного действия галоперидола и на nigro-стриатную систему яичники и надпочечники оказывают модифицирующее действие.

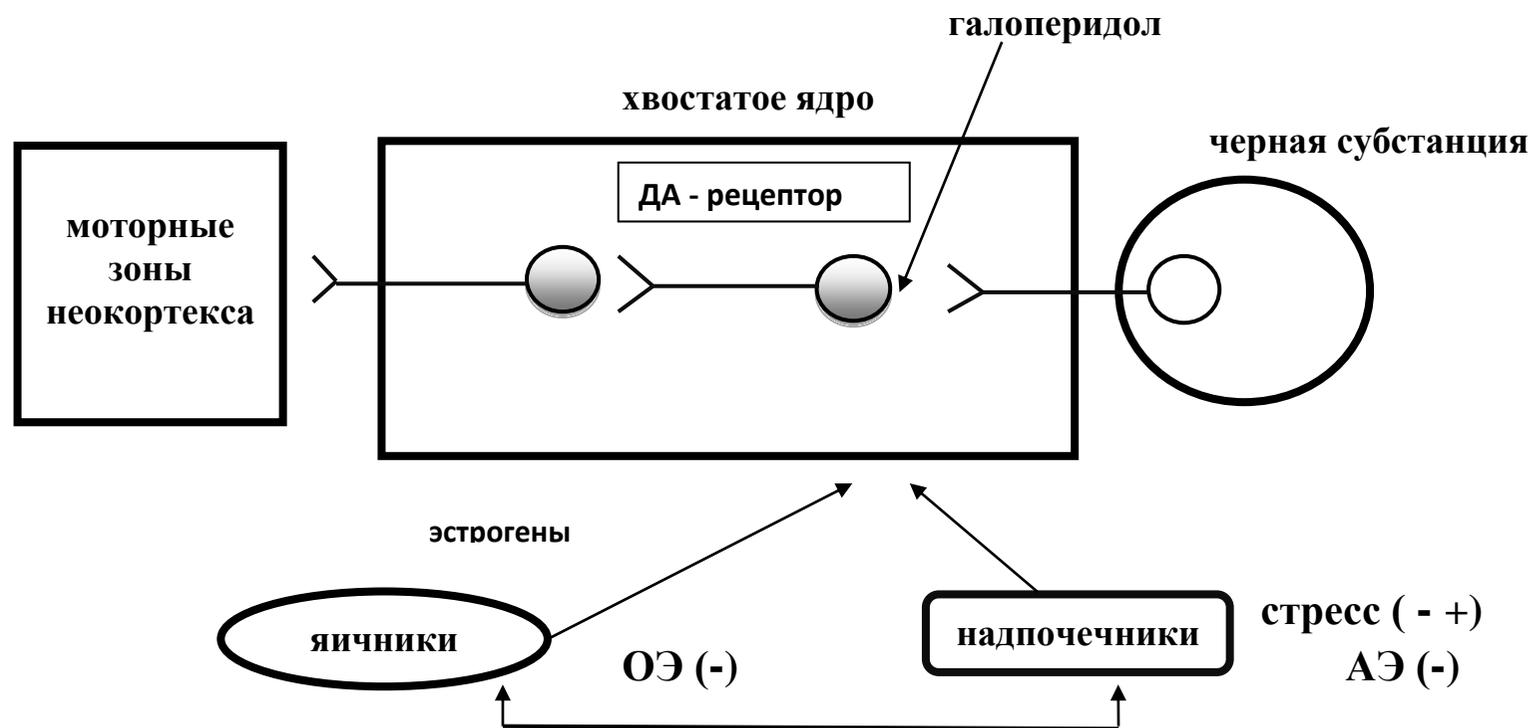


Схема 1 – Роль яичников и надпочечников в развитии нейротропного эффекта галоперидола

## ВЫВОДЫ

1. Установлены изменения суточного периодизма каталептогенного действия галоперидола в разных дозах при стресс-воздействии у самцов и самок крыс. Галоперидоловая каталепсия выраженнее у самок: при введении нейролептика в дозе 0,5 мг/кг среднесуточный ЛП у самок составлял 135,8%, в дозе 1 мг/кг – 175,5% ( $p < 0,001$ ) от уровня соответствующего ЛП у самцов. Заметные половые различия при применении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг установлены днем и вечером, в дозе 1 мг/кг – в ранние ночные часы. Стресс существенно снижает интенсивность каталепсии, особенно у самок. После стресса при использовании нейролептика в дозе 0,5 мг/кг среднесуточный ЛП у самок составлял 72,1% ( $p < 0,05$ ), в дозе 1 мг/кг – 39,3% ( $p < 0,001$ ) от соответствующего ЛП у нестрессированных самок. После стресса каталепсия выраженнее у самцов, при этом отчетливые половые различия в нейротропном эффекте выявляются днем и в ранние ночные часы.

2. Выявлены различия в суточном периодизме нейротропной активности галоперидола в зависимости от фазы эстрального цикла. Чувствительность самок к каталептогенному эффекту нейролептика выше в стадии проэструс / эструс преимущественно в светлые часы суток. Стресс-воздействие ослабляет выраженность галоперидоловой каталепсии, отчетливее в фазе проэструс / эструс наиболее заметно в светлое время суток. После стресса при использовании нейролептика в дозе 0,5 мг/кг среднесуточный ЛП у самок в диэструсе  $\frac{1}{2}$  составлял 63,1%, в проэструсе / эструсе – 55,1% ( $p < 0,01$ ) от ЛП у нестрессированных самок соответственно в состоянии диэструс  $\frac{1}{2}$  и проэструс / эструс.

3. Определены особенности циркадианной организации каталептогенного действия галоперидола у самок крыс после кастрации и сочетания кастрации и стресса. Стресс при овариоэктомии усиливает галоперидоловую каталепсию. Потенцирующее действие стресса лучше прослеживается на фоне малой дозы нейролептика и в ранних сроках после овариоэктомии. После стресса у ОЭ самок в

ранних сроках после кастрации среднесуточный ЛП при использовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг составлял 293,6% ( $p < 0,001$ ), в дозе 1 мг/кг – 174,8% ( $p < 0,001$ ); в поздних сроках после овариоэктомии при введении галоперидола в меньшей дозе – 165,2% ( $p < 0,001$ ) от соответствующего ЛП у нестрессированных ОЭ самок.

4. Показана суточная динамика изменения синэстролом каталептогенного действия галоперидола в условиях стресс-воздействия в разных сроках после кастрации. Хроническая эстрогенизация потенцирует каталепсию в ранних сроках после овариоэктомии преимущественно вечером, а в позднем периоде – утром, восстанавливая активность препарата до уровня показателей у интактных самок животных. В поздних сроках после удаления яичников по сравнению с ранним периодом чувствительность к галоперидолу на фоне синэстрола выше при введении меньших доз нейролептика. Стресс в сочетании с эстрогенизацией при овариоэктомии усиливает каталепсию, отчетливее при введении меньшей дозы галоперидола. После стресса у ЭОЭ самок среднесуточный ЛП при использовании галоперидола в дозе 0,5 мг/кг в ранних сроках после кастрации составлял 213,5% ( $p < 0,01$ ), в поздних сроках – 123,1% ( $p < 0,01$ ) от соответствующего ЛП у нестрессированных ЭОЭ самок. Потенцирующий эффект комбинации стресса и синэстрола в позднем сроке после кастрации слабее, чем в раннем периоде, и смещен с дневных на преимущественно вечерние часы.

5. Адреналэктомия изолированно и в сочетании с овариоэктомией ослабляет каталепсию при введении галоперидола в дозе 0,5 мг/кг: среднесуточный ЛП у АЭ самок составлял 29,2% ( $p < 0,001$ ), у АОЭ особей – 27,3% ( $p < 0,001$ ) от соответствующего ЛП у интактных самок. Стресс на фоне адреналэктомии или комбинации адренал- и овариоэктомии потенцирует галоперидоловую (0,5 мг/кг) каталепсию у самок крыс: после стресса среднесуточный ЛП у АЭ самок составлял 247,4% ( $p < 0,001$ ), у АОЭ особей – 168% от ЛП соответственно у нестрессированных АЭ и АОЭ самок.

6. После односторонней адреналэктомии наблюдается компенсаторная гипертрофия сохранившегося надпочечника с диффузной гиперплазией всех слоев

железы. Диффузно-очаговая гиперплазия с выраженной гиперплазией сетчатой зоны отмечается в сохранившемся надпочечнике при сочетании адренал- и овариоэктомии и в обоих надпочечниках при овариоэктомии.

### **Научно-практические рекомендации**

1. При доклиническом и клиническом исследовании антипсихотических средств, при скрининге новых соединений, важно учитывать суточный периодизм в развитии побочных нейротропных эффектов (каталептогенного действия, нейролептического синдрома), вероятные изменения эффектов препаратов после стресс-воздействия.

2. Применение «типичных» нейролептических лекарственных средств рекомендуется проводить с учетом суточных, гендерных различий в развитии нейротропных эффектов, большей вероятности проявлений побочных эффектов у пациенток.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЭ – адреналэктомированные (самки)
- АОЭ – адреналэктомированные и овариоэктомированные (самки)
- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- ВНД – высшая нервная деятельность
- ВНС – вегетативная нервная система
- ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГГГС – гипоталамо-гипофизарно-гонадная система
- ГГЯС – гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система
- ДА – дофамин
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- КЛ – кортиколиберина
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛО – ложнооперированные (самки)
- ЛП – латентный период
- ОМЦ – овариально-менструальный цикл
- ОЭ – овариоэктомированные (самки)
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭОЭ – эстрогенизированные овариоэктомированные (самки)
- ЭЦ – эстральный цикл
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ХГ – гонадотропин хорионический
- 17-ОКС – 17 – оксикортикостерон

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аведисова, А.С. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б.Ганнушкина. – 2005. – Т.1, №7. – С.17–20.
2. Агаджанян, Н.А. Стресс. Адаптация. Репродуктивная система / Н.А. Агаджанян, Д.И. Рыжаков, Т.Е. Потеемина, И.В. Радыш. – Н. Новгород: НижГМА, 2009. – 296 с.
3. Аганезова, Н.В. Предменструальный синдром: нейроиммуноэндокринные соотношения / Н.В. Аганезова, А.Б. Чухловин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С.32-41.
4. Айрапетянц, М. Г. Механизмы патогенеза неврозов / М. Г. Айрапетянц // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005. – Т.55, №6. – С.734–746.
5. Александровский, Ю. А. Психофармакотерапия / Ю. А. Александровский. – М.: Academa, 2005. – 125 с.
6. Александровский, Ю. А. Психические расстройства у пострадавших во время аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г. / Ю. А. Александровский // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 76-79.
7. Анищенко, Т.Г. Половые различия глюкокортикоидных резервов у белых крыс / Т.Г. Анищенко, Л.Н. Шорина // Успехи физиологических наук. – 1994. – Т.25, №1. – С. 40.
8. Анищенко, Т.Г. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности у здоровых и гипертензивных крыс/ Т.Г. Анищенко, О.В. Глушковская-Семячкина, В.А. Бердникова, Т.А. Синдякова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №2. – С. 136-137.
9. Анищенко Т.Г. Сосудистые и кардиальные эффекты стресса у белых крыс разного пола и возраста/ Т.Г. Анищенко, О.В. Семячкина-Глушковская, В.А. Бердникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – №1. – С. 13-16.
10. Арушанян, Э. Б. Половые различия в чувствительности к психотропным средствам / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т.70, №1. – С. 63–71.

11. Арушанян, Э. Б. Происхождение антипсихотического эффекта нейролептиков: состояние проблемы вчера и сегодня / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №5. – С. 52–57.
12. Арушанян, Э. Б. Психофармакология / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, 2008. – 671с.
13. Арушанян, Э. Б. Эстрогенные гормоны и эндотелиальная дисфункция. Сообщение 1. Эстрогены и метаболический синдром / Э. Б. Арушанян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т.9, №4. – С. 386-392.
14. Ахмадеев А. В. Структурно-функциональная организация палеоамигдалы: фундаментальные закономерности и прикладные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.25 / Ахмадеев Азат Валерьевич. – Саранск, 2009. – 40 с.
15. Ашер-Сванум, Х. Экономическая эффективность нескольких атипичных антипсихотиков в виде таблеток для рассасывания по сравнению со стандартной пероральной терапией при лечении шизофрении в США / Х. Ашер-Сванум, Н. Фуриак, А. Лаусон [и др.] // Современная терапия психических расстройств. - 2012. – № 2. – С.9-17.
16. Бабичев, В. Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов / В. Н. Бабичев // Успехи физиологических наук. – 2005. – Т.36, №1. – С. 54–67.
17. Бабичев, В.Н. Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда? / В. Н. Бабичев //Проблемы эндокринологии. – 2006. – №1. – С.32-38.
18. Бажан, Н.М. О взаимодействии между гипофизарно-надпочечниковой системой у серебристо-черных лисиц / Н.М. Бажан, П.М. Красе, Л.В. Осадчук // Проблемы эндокринологии.–1978.–Т.24,№3.–С. 70-74.
19. Бажан, Н.М. Стресс-гиперреспонсивный период в постнатальном становлении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у мышей / Н.М. Бажан, Е.Н. Макарова, Т.В. Яковлева, А.Ю Шевченко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2006. – №11. – С.1351-1357.
20. Базовкина, Д.В. Влияние селективного агониста серотониновых 5-НТ1А-рецепторов на выраженность защитно-оборонительного поведения у мышей с различной наследственной предрасположенностью к каталепсии / Д.В. Базовкина, Е.Е.

Теренина, А.В. Куликов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. -- N 8.-- С.190-193.

21. Барабанова, С. В. Эффекты антагонистов 1А и 2А/2С подтипов серотониновых рецепторов на депрессивное поведение и экспрессию c-fos белка в гипоталамусе у овариэктомированных крыс / С. В. Барабанова, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. –Т. 70, №2. – С.3–7.

22. Баришполец, В.В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В.В. Баришполец, Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44-49.

23. Басенко, С.Н. Взаимодействие яичников и надпочечников у крыс в регуляции адаптационного ответа на стресс: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13 / Басенко Светлана Николаевна. – Астрахань, 1999. –19 с.

24. Батурич, В.А. Хронобиологические аспекты фармакодинамики антидепрессантов: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.25 / Батурич Владимир Александрович. – М., 1992. – 48 с.

25. Батурич, В. А. Половая диссимилиация эффектов кардиотропных средств: монография / В. А. Батурич, Е. В. Колодийчук. – Ставрополь, 2003. – 111с.

26. Батурич, В.А. Зависимость от пола и времени суток интенсивности галоперидоловой каталепсии у крыс / В.А. Батурич, Э.А. Манвелян, М.Д. Булгакова // Биомедицина. – 2006. – №4. – С.78-79.

27. Батурич, В. А. Влияние стресса на галоперидоловую каталепсию у интактных и овариэктомированных самок крыс в разное время суток / В. А. Батурич, Э. А. Манвелян, М. Д. Булгакова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75, № 5. – С.3-6.

28. Батурич, В. А. Половые особенности фармакоэпидемиологии психотропных препаратов у психически больных / В. А. Батурич, Э. А. Манвелян, В. Б. Яровицкий // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 1. – С.119–120.

29. Баженова, Е. Ю. Влияние стресса на уровень кортикостерона, экспрессию гена c-fos и обмен серотонина в мозге у мышей с генетической предрасположенностью к

каталепсии / Е. Ю. Баженова, А.В. Куликов, М.А. Тихонова, А.С. Цыбко, Н.К. Попова // Российский физиологический журнал. – 2012. – № 9. – С.1070-1078.

30. Берг, М. Г. Гендерная специфичность лекарств: фармакологические различия между мужчинами и женщинами / М. Г. Берг // Акушерство, гинекология, педиатрия. – 2007. – № 14. – С. 148.

31. Березанцев, А. Ю. Гендер, комплаенс и качество жизни больных шизофренией (аналитический обзор) / А. Ю. Березанцев, О. И. Митрофанова // Российский психиатрический журнал. – 2009. – №1. – С.24–31.

32. Бирюкова, М. С. Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм / М. С. Бирюкова. – Москва: WORD. – 2000. – 165 с.

33. Бородин, В. И. Переносимость лечения у больных с депрессивными расстройствами (комплексный анализ): автореф. дис...д-ра.мед.наук: 14.00.18/ Бородин Владимир Иванович. – Москва, 2009. – 35 с.

34. Борякова, Е. Е. Онтогенетические аспекты обонятельной чувствительности самок грызунов: на примере мышей и крыс: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13 / Борякова Елена Евгеньевна. – Нижний Новгород, 2003. –23 с.

35. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон. – Москва: Высшая школа, 1991. – 398 с.

36. Бэк, Ф. Гендерный аспект в анализе наркотической зависимости по Барометру здоровья, Франция 2005 г. [Электронный ресурс] // Ф. Бэк, С. Леглэй, Ф. Майшон, Г. де Перети // Еженедельный эпидемиологический бюллетень (ВЕН). Институт медицинского контроля (InVS). – №10-11. – 2009. – Режим обращения: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/zosh/INPES\\_VEN\\_Femmes\\_et\\_addiction\\_10\\_11\\_2009\\_RUS\\_FINAL.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/zosh/INPES_VEN_Femmes_et_addiction_10_11_2009_RUS_FINAL.pdf) (дата обращения: 24.01.2015).

37. Вахитова, Ю. Стресс-индуцированное падение бензодиазепиновой рецепции и ее фармакологическая коррекция / Ю. Вахитова, Р. Ямиданов, М. Яркова [и др.] // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы конференции 1-4 июня 2010 г. Москва. – Москва: Фолиум, 2010. – С. 31-32.

38. Виноградова, Е.П. Влияние стресса на уровень тревожности у самок белых крыс в разные стадии эстрального цикла / Е.П. Виноградова, И.Н. Зайченко, Д.А.

- Жуков // Журнал высшей нервной деятельности. – 1996. – Т.46, № 4. – С. 769-775.
39. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. – Москва: Мед. информ. агентство, 1998. – 752 с.
40. Волков, В.П. Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и лечение. Часть II (обзор современной иностранной литературы) / В.П. Волков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – № 1. – С.45-50.
41. Геодакян, В. А. Эволюционные хромосомы и эволюционный половой диморфизм / В. А. Геодакян // Известия Академии Наук. Серия Биология. 2000. – №2. –С.133–148.
42. Гилзутдинова, З.М. Нейроэндокринная патология в гинекологии. Практическое руководство / З.М. Гилзутдинова.– Казань, 1982. –127 с.
43. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: [пер. с англ.] / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 459 с.
44. Голощاپов, В.Б. Морфофункциональные особенности щитовидной железы, надпочечников и яичников у ремонтных свинок в период становления половой функции: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13 / В.В. Голощاپов Владимир Борисович. – Белгород, 2008. – 19 с.
45. Горбунова, В.Н. Молекулярная неврология. Часть 2 / В.Н. Горбунова, Е. А. Савельева-Васильева, В.В. Красильников. – Санкт-Петербург: Интермедика, 2002. – С. 159-179.
46. Горобец, Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных с шизофренией / Л. Н. Горобец // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т.15., №1. – С.89-99.
47. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Л. Н. Горобец. – Москва: Медпрактика, 2007. – 312 с.
48. Горобец, Л. Н. Роль лептина в формировании нейролептического ожирения у больных шизофренией при антипсихотической терапии / Л. Н. Горобец // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.146, №9. – С.324–326.
49. Горобец, Л. Н. Эндокринологические аспекты проблемы переносимости нейролептической терапии у больных шизофренией (возрастные и гендерные факторы) / Л. Н. Горобец // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – №1. – С.41-47.
50. Грошев, И. В. Специфика проявления гендерных, половых и возрастных

различий в расстройствах психического развития и поведения личности / И. В. Грошев // Российский психиатрический журнал. – 2007. – №2. – С.22–32.

51. Губарева, Л.И. Психонейроэндокринология: Коллективная монография (глава в монографии) / Л.И. Губарева, Е.В. Агаркова. – С.-Пб.: Информ-Навигатор, 2010. –С.594-656.

52. Гулиева, С.Т. Нейрофармакологическое изучение механизмов взаимодействия типичных и атипичных нейролептиков с ингибиторами каналов кальция: Роль дофаминергических систем мозга: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 14.00.25 / Гулиева Севиндж Тофиг кызы. – Москва, 2005. – с. 18.

53. Густафссон, Ж. Здоровье женщин и менопауза / Ж. Густафссон, С. М. Нильссон. – Москва: Медицина, 2004. – С.157–160.

54. Дагаев, С. Г. Некоторые механизмы формирования экстрапирамидных нарушений у крыс / С. Г. Дагаев, Л.Г. Кубарская, О.А. Филько [и др.] // Асимметрия. - 2008. – №4. – С.24-28.

55. Дагаев, С. Г. Новый высокочувствительный метод оценки двигательных нарушений, вызванный применением нейролептиков / С. Г. Дагаев, О.А. Филько, Л.Г. Кубарская [и др.] // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. – Т.7, ч.1. – С.1674.

56. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.

57. Демидова, О. В. Влияние половых стероидов на развитие головного мозга / О.В. Демидова, Б. Я. Рыжавский // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. – № 2. – С.100-104.

58. Джебраилова, Т.Д. Индивидуальные особенности взаимодействия функциональных систем при целенаправленной деятельности человека в условиях эмоционального напряжения: автореф. дисс. докт. биол. наук: 03.00.13 / Джебраилова Тамара Джебраиловна. – М., 2005. – 49 с.

59. Дмитриев, Д. А. Половые гормоны в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы: учебное пособие / Д. А. Дмитриев, Е. В. Сапёрова. – Чебоксары: Изд-во Чувашского государственного педагогического университета, 2009. – 128 с.

60. Жданова, А. В. Психотропные и церебропротекторные свойства структурных аналогов n-карбомаил-метил-4-фенил-2-пирролидона (фенотропила): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.03.06 / Жданова Анна Витальевна. – Волгоград, 2011. – 24 с.
61. Железнова, Е.В. Эпилепсия с нейроэндокринными и психическими расстройствами у женщин (клиника, терапия): автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.18 / Железнова Елена Валерьевна. – Москва, 2006. – 39 с.
62. Игошева, Н. Б. Роль физиологических и средовых факторов в обеспечении половых различий в кардиоваскулярной чувствительности к стрессам человека и животных: автореф. дис. ...докт. биол. наук: 03.03.01 / Игошева Наталия Борисовна. – Астрахань, 2009. – 43. с.
63. Залуцкая, Н.М. Пограничное расстройство личности: вопросы диагностики и терапии / Н.М. Залуцкая // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 2. – С.2-8.
64. Казакова, С. Б. Сравнительный анализ поведенческих эффектов синтетических и растительных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов при циклических колебаниях и дефиците эстрогенов: автореф. дис. канд.биол. наук: 14.00.25 / Казакова Светлана Борисовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 25с.
65. Казакова, С. Б. Сравнительный анализ эффектов эстрогенов и тамоксифена на высшие функции мозга / С. Б. Казакова, Н. С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №6. – С.49-53.
66. Кабак, Я. М. Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований / Я.М. Кабак. – Москва: Издательство Московского университета, 1968. – 276 с.
67. Карева, Е. Н. Эстрогены и головной мозг / Е. Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2012. – № 2. – С.48-59.
68. Кириллов, О.И. Половой диморфизм постнатального роста надпочечников крыс / О.И. Кириллов // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 46, № 5. – С. 45-46.
69. Клочков, Д. В. Моноамины и половая функция крыс, при селекции на усиление кататонической реактивности / Д. В. Клочков, Т. А. Алехина, Е. Г. Кузнецова, Н. Н. Барыкина // Российский физиологический журнал им. И. М.

Сеченова. – 2008. – Т. 94, № 6. – С. 719-725.

70. Козловский, В.Л. Оценка влияния галоперидола на изменение реакции развития спонтанной каталепсии при субхроническом введении агонистов и антагонистов дофаминергической передачи / Козловский, В. Л. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 3. – С.75-80.

71. Колодийчук, Е. В. Фармакологические эффекты кардиотропных средств в женском организме (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / Колодийчук Елена Владимировна. – Волгоград, 2004. – 42с.

72. Комиссаров, П. С. Роль морфо-конституциональной predisпозиции и гендерного фактора в развитии эндокринных побочных эффектов антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией (клинико-гормональное исследование): автореф... дисс. канд. мед.наук: 14.00.18 / Комиссаров Платон Сергеевич. – Москва, 2005. – 24 с.

73. Костюкова, Е.Г. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной противорецидивной терапии биполярного аффективного расстройства / Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С.2-10.

74. Кузьмина, В.Е. Функциональное состояние женских гонад и развитие стресс-реакции / В.Е.Кузьмина // Вестник Самарского государственного университета. Естественнонаучная серия. - 2008. – №2. – С. 295-302.

75. Кулаков, В.И. Предменструальный синдром / В.И. Кулаков [Электронный ресурс] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – Т.14, № 1. –Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4243> 30,01,2015 (Дата обращения: 25.01.2015).

76. Курабекова, Р.М. Опосредованный механизм позитивного действия эстрогенов на уровень кортикостероидсвязывающего глобулина у крыс / Р.М., Курабекова, Г.Д. Матарадзе, В.Б. Розен // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – Т.49, №1. – С.6-8.

77. Курбатская, О. Н. Состояние яичника после односторонней аднексэктомии и органосохраняющих операций у пациентов репродуктивного периода: дис. канд.мед.наук: 14.00.01 / Курбатская Ольга Николаевна. – Москва, 2005. – 28 с.

78. Лихачев, В.К. Практическая гинекология: руководство для врачей / В.К. Лихачев. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 664 с.

79. Лобачева, Л. С. Динамика распространенности депрессивных состояний в последнее десятилетие / Л. С. Лобачева // Съезд психиатров России (14; 2005; Москва): материалы съезда. – М., 2005. – С.132–133.
80. Лужнова, С.А. Психокорректирующая активность фенотропила при дапсон-индуцированных нарушениях поведения [ Электронный ресурс] / С. А. Лужнова, М.А. Самокруева, В.В. Дуйко, А.Л. Ясенявская // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 6 (часть 1). – с. 67-71. – Режим доступа: [http:// www.rae.ru/fs/pdf/2014/2014\\_06\\_1.pdf](http://www.rae.ru/fs/pdf/2014/2014_06_1.pdf) (Дата обращения: 25.01.2015).
81. Любов, Е.Б. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты оказания психиатрической помощи больным шизофренией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Любов Евгений Борисович. – Москва, 2002. – 56 с.
82. Манвелян, Э.А. Половая диссимилиация эффектов психотропных средств: монография / Э.А. Манвелян, – Ставрополь: Издательство Ставропольского государственного университета, 2008. – 106 с.
83. Манвелян, Э. А. Циркадианные различия эффективности диазепама у стрессированных самок и самцов крыс / Э. А. Манвелян, Н. А. Анисимова // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2011. – Вып. 74, №3. – С. 46-52.
84. Манвелян, Э. А. Изменение каталептогенной активности галоперидола у стрессированных самок и самцов крыс / Э. А. Манвелян, М.Д. Булгакова // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2011. – Вып. 74, №3. – С. 53-58.
85. Манвелян, Э. Гендерные различия в эффектах психотропных препаратов: монография /Э. Манвелян, В. Батулин. – Saarbrücken: Lap-publishing.com., 2011.– 126 с.
86. Манвелян, Э. А. О выраженности галоперидоловой каталепсии у животных, зависимой от дозы, времени суток и пола / Э. А. Манвелян, В.А. Батулин, М.Д. Булгакова // Биомедицина. – 2012. –№2. – С.14-21.
87. Манвелян, Э.А. Изменение эффективности диазепама у адреналэктомированных самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании / Э.А. Манвелян, В.А. Батулин, Н.А. Анисимова //

Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – №4. – С.7-10.

88. Мануилова, И. А. Посткастрационный синдром / И. А. Мануилова // Гинекологическая эндокринология. – М.: Медицина, 1980. – С. 436–458.

89. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.

90. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 280 с.

91. Манушарова, Р.А. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей // Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 280 с.

92. Мегги, А. Фармакологическая модуляция активности эстрогеновых рецепторов / А. Мегги, Р. Паолетти // В: Здоровье женщин и менопауза. – М.: Геотар-Мед, 2004. – С. 181 -201.

93. Меркулов, Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов. – Москва: Медицина, 1969. – 422с.

94. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : в 2 т. / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян. – М.: Грифф. и К., 2012. – 944 с.

95. Михеев, В. В. Нейрофармакология асимметрии головного мозга в регуляции поведения, болевой чувствительности и анальгезии: автореф. дис. ...докт. биол. наук: 14.00.25, 03.00.13 / Михеев Владимир Владимирович. – Санкт-Петербург. – 2006. – 46 с.

96. Молодавкин, Г. М. Изменение антиагрессивного действия анксиолитиков под влиянием стресса / Г. М. Молодавкин, Т.А. Воронина, Ж. Алдармаа, О.К. Мелетова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2004. – Т.67, №4. – С. 3-6.

97. Молодавкин, Г. М. Изменение антиконфликтного действия анксиолитиков под влиянием стресса / Г. М. Молодавкин, Т.А. Воронина, Е.Я. Рамхин, О.К. Мелетова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. – Т.65, №4. – С. 3-6.

98. Молодцова, Г. Ф. Половые и межполушарные различия в вовлечении серотонина гиппокампа и миндалевидного комплекса в разработку новой и повторно

предъявляемой информации у крыс / Г. Ф. Молодцова // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. -1999. – Т.49, №3–4. – С.408-415.

99. Мухина, Т. В. Влияние эстрогенов на обучение крыс с хроническим холинэргическим дефицитом в мозге в водном лабиринте Морриса. Выделение компонента «пассивного плавания» / Т. В. Мухина, Н.Н. Лермонтова, Г. И. Ванькин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. - 2003. – Т.53, №2. – С. 208–214.

100. Наймушина, А. Г. Психоэмоциональный стресс / А. Г. Наймушина. –Тюмень: Издательство ТюмГНГУ, 2009. –144 с.

101. Павлов, С. В. Молекулярно-биохимические аспекты нейропротективного действия селективного модулятора эстрогеновых рецепторов – тамоксифена в условиях моделирования острой церебральной ишемии / С. В. Павлов, И. Ф. Беленичев // Нейрохимия. - 2014. – № 1. – С.36-41.

102. Пивень, Б. Н. Экзогенно-органические психические расстройства у мужчин и женщин: сравнительный аспект / Б. Н. Пивень, И. И. Шереметьева // Российский психиатрический журнал. - 2007. – №3. – С.44-47.

103. Погодина, С.В. Особенности гонадо-надпочечниковых отношений и уровня физической работоспособности в различных фазах менструального цикла у спортсменок-ветеранов / С. В. Погодина, В. С. Юферев // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». - 2013. – Т. 26 (65). № 1. – С. 161-171.

104. Полозова, Т. М. Коррекция экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией на этапе амбулаторной психиатрической помощи: автореферат автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.06 / Полозова Татьяна Михайловна. – Москва, 2013 – с. 24.

105. Попов, М.Ю. Адьювантная терапия обострения параноидной шизофрении: оптимизация клинического действия галоперидола: автореф. дис. ...д-ра. мед. наук: 14.01.06 / Попов Михаил Юрьевич – Санкт-Петербург, 2012. – 46 с.

106. Порывай, А.С. Клинико-социальная характеристика женщин, совершивших общественно опасные действия (по данным Республики Башкортостан):

автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.18 / Порывай Александр Сергеевич. – Москва, 2004. – 25 с.

107. Психиатрия: национальное руководство: краткое издание / отв. ред. Ю. А. Александровский; гл. ред. Т. Б. Дмитриева и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 622 с.

108. Пташинская, М. Краткое руководство по репродукции животных. – 10-е изд., испр. и доп. в двух частях [Электронный ресурс] / М. Пташинская. – 2009. – 176 с. Режим доступа: <http://www.msds-animal-health.ru/Binaries>. (Дата обращения: 25.01.2015).

109. Ракицкая, В.В. Активация симпато-адреналовой системы введением кортиколиберина в хвостатое ядро собак / В.В. Ракицкая и [др.] // Проблемы эндокринологии. – 1993. – Т. 42, № 6. – С. 50-51.

110. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва: МедиаСФЕРА, 2006. – 312 с.

111. Резниченко, Е. В. Оптимизация ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.01 / Резниченко Елена Валерьевна. – Иваново, 2009. – 23 с.

112. Репродуктивное здоровье / Под ред. В.Е. Радзинского. – Москва: РУДН, 2011. – 727с.

113. Ретюнская, М. В. Дилепт-дипептидный аналог нейротензина, сочетающий антипсихотическое действие с ноотропным и нейропротективным эффектами: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 14.00.25 / Ретюнская Марина Валерьевна. – Москва, 2004. – 22 с.

114. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – М., 2005. – 512 с.

115. Рыжавский, Б. Я. Влияние гонадэктомии половозрелых крыс на численную плотность глиоцитов и нейронов в неокортексе и гиппокампе / Б. Я. Рыжавский, О.В. Демидова, Е.В. Васильева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С.64-67.

116. Савченко, О.Н. Экспериментальное бесплодие. Эндокринологические аспекты / О.Н. Савченко, Н.А. Арутюнян, М.Г. Степанов. – Санкт-Петербург, 1992. – 152 с.
117. Самохвалова, Т. Н. Роль взаимодействия стриатума и ГГНС в регуляции адаптивного поведения у крыс: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13 / Самохвалова Татьяна Николаевна. – Астрахань, 1999. – 25 с.
118. Сапронов, Н.С. Гормоны Гипоталамо-Гипофизарно-Овариальной Системы и Мозг / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова. – СПб.: «Формиздат», 2009. – 592 с.
119. Сашков, В.А. Взаимосвязь уровня половых стероидов в мозге с поведением и тревожностью у самок крыс с разным гормональным статусом / В. А. Сашков // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 227-230.
120. Сашков, В.А. Взаимосвязь уровня нейроактивных стероидов в мозге, поведения и тревожности у созревающих и половозрелых самок крыс в течение эстрального цикла / В.А. Сашков, Н.Б. Сельверова, Э.Д. Моренков и [др.] // Нейрохимия. 2009.– Т. 26, № 1.– С. 42-50.
121. Сашков, В.А. Нейроактивные стероиды в мозге и возрастно-половые особенности поведения и тревожности (экспериментальное исследование) / В.А. Сашков, Н.Б. Сельверова, Э.Д. Моренков, И.В. Ермакова // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 5. – С. 40-46.
122. Сильвия, К. Роузвия. Гинекология / Сильвия К. Роузвия. – Пер. с англ. под ред. Э.К. Айламазяна. – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 520 с.
123. Сироткина, Л.Н. Гормональный статус у норок и вуалевых песцов при различных физиологических состояниях / Л.Н. Сироткина, Н.Н. Тютюнник // Успехи физиологических наук. -1994.–Т. 25, № 4.–С. 60.
124. Сметанина, М.Д. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы самок крыс с феноменом постоянного эструса на фоне введения Пантолена / М.Д. Сметанина, Л.Н. Шорина, В.С. Еремина // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т.5, №1. – С. 138-140.
125. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник. – М.: Наука, 2003. – С.461–474.

126. Сметник, В. П. Особенности состояния системы АКТГ-кора надпочечников у женщин репродуктивного возраста после овариэктомии / В. П. Сметник, А.А. Кангельдиева, В.Г. Колодыко // Акушерство и гинекология. 1991. – № 5.– С. 45-47.
127. Сметник, В.П. Эстрогены и центральная нервная система / В.П. Сметник, Э. М. Ильина // Фарматека. – 2013. – №3. – С.8-13.
128. Смулевич, А. Б. Психофармакотерапия шизофрении / А. Б. Смулевич, М. Ю. Дробижев // Врач. -2007. – №1. – С.53-56.
129. Спасов, А.А. Роль некоторых нейроактивных аминокислот в механизме стресс-регулирующего действия адаптогенов / А.А. Спасов, Н.А. Богачев // Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов / Под.ред. Г.В. Ковалева. – Волгоград, 1985. – С. 53-60.
130. Сурина, М.Н. Сопоставление гистохимической реакции коры надпочечников крыс в ответ на введение АКТГ, СТГ и половых гормонов / М.Н. Сурина // Проблемы эндокринологии. -1970. – Т. 16, № 1. – С. 90-96.
131. Сурина, М.Н. Роль эндогенных эстрогенов в осуществлении реакции коры надпочечников на половые гормоны / М.Н. Сурина // Проблемы эндокринологии. 1972.– Т. 18, № 2. – С. 88-92.
132. Сурина, Н. М. Физиолого-генетическое исследование предрасположенности к каталепсии: автореф. дис... канд. биол. наук: 03.03.01 / Сурина Наталья Михайловна. – Москва, 2011. – 25 с.
133. Твердикова, М. А. Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений / М. А. Твердикова, А. А. Гависова, А. А. Балущкина // Русский медицинский журнал. - 2009. – № 20. – С.1408-1411.
134. Тембай, Т.В. Влияние гиперкортицизма матери в период беременности на морфофункциональное состояние репродуктивной системы 1 и 2 поколения ее потомства: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13, 16.00.02 / Тембай Татьяна Владимировна. – Ставрополь, 2004. – 22 с.
135. Тимченко, Л.Д. Основы микроскопической техники для биолога: Учебное пособие / Л.Д. Тимченко, В.Н. Вакулин. – Ставрополь: Издательство СГУ, 2005. – 164 с.
136. Тихонравов, Д.Л. Влияние активации и блокады мускариновых рецепторов

неостриатума на реализацию инструментальных рефлексов при интактном и разрушенном парафасцикулярном ядре таламуса: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13 / Тихонравов Дмитрий Леонидович. – Санкт-Петербург, 2000. – 23 с.

137. Точилев В.А. Особенности антипсихотического действия клозапина (азалептина) при лечении больных с острыми психозами / В.А. Точилев, О.Н. Кушнир // Современная терапия психических расстройств. - 2012. – № 1. – С. 16-21.

138. Тюренок, И. Н. Гендерные отличия в действии фенотропила и его структурного аналога – соединения РГПУ-95 на тревожно-депрессивное поведение животных / И. Н. Тюренок, В.В. Багметова, А.В. Шишкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 11. – С. 10–14.

139. Тютюнник, Н.Н. Физиолого-биохимический статус организма норки (*Mustela vison* Sthr.) и песцов (*Alopex lagopus* L.) и пути его оптимизации: автореф. дис. д-ра. с/х. наук: 06.02.03, 06.02.02 / Тютюнник Николай Николаевич. – Петрозаводск. – 2002. – 54 с.

140. Федотова, Ю.О. Вовлечение D2-типа дофаминовых рецепторов и тревожное поведение овариоэктомированных крыс / Ю.О. Федотова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2008. – № 3. – С. 10-44.

141. Федотова, Ю.О. Стимуляция дофаминовых рецепторов D1 – типа улучшает пассивное обучение у самок крыс в течение полового цикла / Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2012. – Т.75, №4. – С.3–6.

142. Федотова, Ю. О. Участие 5-HT1A- и 5-HT2A/2C- подтипов серотониновых рецепторов в тревожном поведении пренатально стрессированных овариоэктомированных крыс / Ю.О. Федотова, С. Г. Пивина, Н. Э. Ордян // Нейрохимия. -2012. – № 4. – С.335-339.

143. Федотова, Ю. О. Фармакотерапия нарушений высшей нервной деятельности при дисбалансе эстрогенов (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д-ра биол. наук: 14.00.25 / Федотова Юлия Олеговна. – Волгоград, 2008. – 49 с.

144. Филатова, Ю. Б. Изменения уровня тормозных и возбуждающих аминокислот в структурах головного мозга самок крыс с кобальтовым

эпилептогенным очагом в зависимости от фазы эстрального цикла / Ю. Б. Филатова, Т. А. Воронина, П. М. Клодт // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 7. – С.53-55.

145. Филаретова, Л.П. Стресс в физиологических исследованиях / Л.П. Филаретова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2010. – Т.96, № 9. – с.924-935.

146. Холодова, Е.А. Клиническая эндокринология: руководство для врачей / Е. А. Холодова [и др.]; под ред. Е. А. Холодовой. – М.: Медицинское информ. агентство, 2011. – 735 с.

147. Цверина, В. М. Роль ГАМК- и глутаматергической медиаторных систем неостриатума крыс в регуляции двигательного поведения: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 03.00.13 / Цверина Виктория Марковна. – Санкт-Петербург, 2008. –24 с.

148. Чавушян, В. А. Исследование нейропротекторной и инсулинотропной активности гидропонического *Teucrium Polium L.* в условиях овариэктомии / В. А. Чавушян, К.В.Симонян, А.М.Галстян, И.Б.Меликсетян // Морфология. – 2012. –Том VI, № 2. – С.58-69.

149. Чемыртан, Н.А. Функциональная активность гипофизарно-адренкортикальной системы / Н.А. Чемыртан // Физиология развития ребенка. – Москва: Педагогика, 2000. – №3. – С. 125.

150. Червонская, Г.П. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях / Г.П. Червонская, Г.П. Панкратова, Л.Л. Миронова // Токсикологический вестник. – 1998. – №3. – С.2-8.

151. Черемин, Р.А. Психогенные психические расстройства у работниц текстильных предприятий в условиях социально-экономических перемен (этиология, клиника, лечение, профилактика): автореф. дис. ...канд. мед. наук 14.00.18 / Черемин Роман Авенирович. – Москва, 2003. – 25 с.

152. Чомский, А. Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.18 / Чомский Александр Николаевич. – Санкт-Петербург, 2008. –26 с.

153. Чуркин, А.А. Состояние психиатрической службы в Российской Федерации в

2008 г./ А. А.Чуркин, Н. А. Творогова // Российский психиатрический журнал. - 2009. – №5. – С.36-42.

154. Шайдукова, Л. К. Классическая наркология / Л. К. Шайдукова // –Казань: Институт истории им. Ш. Марджани АН РТ, 2008. – 260 с.

155. Шаляпина В.Г. Функциональные качели в нейроэндокринной регуляции стресса // Физиологический журнал. им. И.М.Сеченова. - 1996. – Т. 82, №4. – С. 9-14.

156. Шаляпина, В.Г. Кортикотропин – рилизинг гормон в интеграции эндокринных функций и поведения / В.Г. Шаляпина // Успехи физиологических наук. - 2003. – Т. 34, № 4. – С. 75-92.

157. Шамолина, Т.С. Модификация гормональных функций и способности к адаптации самок крыс после пренатального стресса: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.03.01 / Шамолина Татьяна Сергеевна. – Санкт-Петербург. – 2011. –21 с.

158. Щетинин, Е.В. Хронобиологический подход к оценке роли стриатума в действии антидепрессантов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Щетинин Евгений Вячеславович. – Волгоград, 1991. – 25 с.

159. Шехова, А. Н. Влияние длительной гипокинезии на функциональную активность половых и надпочечных желез самок павианов-гамадрилов / А.Н. Шехова, А.Н. Кацяя, Н.П. Гончаров // Проблемы эндокринологии. - 1986. – Т.32, №1. – С. 70-73.

160. Шпорт, С. В. Гендерные особенности острой реакции на стресс (обзор литературы) / С. В. Шпорт // Российский психиатрический журнал. - 2007. – №2. – С.41–47.

161. Штарк, Л. Н. Особенности сексуальных дисфункций, выявляемых в процессе современной нейрорепитивной терапии у больных шизофренией на ранних этапах заболевания / Л. Н. Штарк, М. И. Ягубов, Шмуклер А.Б., Дороднова А.С. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С.77-84.

162. Шток, В.Н. Фармакотерапия в неврологии: практическое руководство. / В.Н. Шток. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2006.–480 с.

163. Шуваев В.Т., Суворов Н.Ф. Базальные ганглии и поведение / В.Т. Шуваев,

Н.Ф. Суворов. – СПб.: Наука, 2001. – 278 с.

164. Эскин, И.А. Возрастные изменения в функции гипофиза и коры надпочечников / И.А Эскин// Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. – 2000. – Т.9, №2. – С. 10.

165. Эрнст, Л.К. Репродукция животных / Л.К. Эрнст, А.Н. Варнавский. – Москва: Биотех. – 2002. – 364 с.

166. Юнилайнен, О. А. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков / О. А. Юнилайнен, И. В. Доровских // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С.100-106.

167. Юферев, В.С. Особенности взаимодействия и уровня секреции эстрогенов и глюкокортикоидов в различных фазах менструального цикла спортсменок / В.С. Юферев // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». - 2010. – Т.23 (62), №3. – С. 219-226.

168. Яковлев, В.Г. Гинекология / В.Г. Яковлев, И.Т. Рябцева, Э.К. Айламазян. – Москва: СпецЛит. – 2008. – 415 с.

169. Якимовский, А. Ф. Сравнение эффектов галоперидола при системном введении и инъекции в стриатум у крыс / А. Ф. Якимовский // Экспериментальная и клиническая фармакология. -1993. – Т.56, № 1. – С. 11–13.

170. Яркова, М. А. Фармакогенетический анализ феномена стрессиндуцированного падения бензодиазепиновой рецепции: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.03.06 / Яркова Милада Альнордовна.– Москва, 2013. – 48 с.

171. Яхно, Н. Н. Деменции: руководство для врачей [Электронный ресурс]/ Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина [и др.]. - 3-е изд. –М.: МЕДпресс-информ, 2011. – с.

272. Режим доступа: [http://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](http://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (Дата обращения: 25.01.2015).

172. Abel, K.M. Sex differences in schizophrenia / K.M. Abel, R. Drake, J.M. Goldstein // Int. Rev. Psychiat. - 2010. – Vol. 22, N 5. – P. 417–428.

173. Aichhorn, W. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? / W., Aichhorn, A.B. Whitworth, E.M. Weiss // Drug Safety. - 2006. – Vol. 29, N 7. – P. 587–98.

174. Alemany, M. Do the interactions between glucocorticoids and sex hormones regulate the development of the metabolic syndrome? / M. Alemany // *Front. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 27–35.

175. Alkayed, N.J. Neuoprotective Effects of Female Gonadal Steroids in Reproductively Senescent Female Rats / N.J. Alkayed [et al.] // *J. of the American Heart Association.* – 2000. - Vol. 31. – P. 161-168.

176. Andreasen, N.C. Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study [Электронный ресурс] / N.C. Andreasen, D. Liu, S. Ziebell, [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170, N 6. – P. 609-615. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12050674> (дата обращения: 28.01.2015).

177. Ankita Chamoli. Alzheimers: a review on current treatment strategies / Ankita Chamoli, Lakshmayya, Pranshu Tangri // *International Journal of Preclinical & Pharmaceutical Research.* – 2014. – Vol.5, N 1. – P.25-29.

178. Arnault, E. Effects of estrogens on the responses of caudate neurons to microiontophoretically applied dopamine / E. Arnault [et al.] // *Neurosci. Lett.* 1981. – Vol. 21. – P. 325–331.

179. Arevalo, M. A. Actions of estrogens on glial cells: implications for neuroprotection / M. A. Arevalo, M. Santos-Galindo, M. J. Bellini [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2010. – Vol. 1800, N. 10. – P. 1106–1112.

180. Azcjitia, I. Neuroprotective effects of soy phytoestrogens in the rat brain / I. Azcjitia [et al.] // *Ginecol. Endocrinol.* 2006. – Vol. 22, N. 2. – P. 63-69.

181. Bale, T.L. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors / T.L. Bale, W.W. Vale // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004. – Vol.44. – P.525-557.

182. Barrett-Connor, E. Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials / E. Barrett-Connor, G. A. Laughlin // *Semin Reprod. Med.* - 2009. – V.27, N 3. – P. 275–282.

183. Barros, R. P. Estrogen receptors and the metabolic network / R. P. Barros, J. Gustafsson // *Cell. Metab.* – 2011. – Vol. 14. – P. 289–299.

184. Bazyan, A. S. Haloperidol catalepsy consolidation in the rat as a model of neuromodulatory integration / A. S. Bazyan, V. M. Getsova, N. V. Orlova // *Neuroscience*. 2000. – V.99, N 2. – P.279-288.

185. Bazyan, A. S. Acute haloperidol administration avoke catalepsy, long-term potentiation and c-Fos gen expression in the larg population of neurons. IV / A. S. Bazyan, I. S. Midzianovskaya, G. D. Kuznetsova // *International Catecholamine Symposium*. (9; 2001; Kioto): abstr. of Symposium. – Kioto, 2001. – P. 10137.

186. Baulieu, E.E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, forthe nervous system / E.E. Baulieu // *Recent. Prog. Horm. Res.* –1997. – Vol.52. – P. 1–32.

187. Beck, F. Atlas des usages de substances psychoactives 2010. Analyses régionales du Baromètre santé de l'Inpes [Электронный ресурс] / F. Beck, R. Guignard, C. Léon, J.-B. Richard // Режим доступа: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1479.pdf> (дата обращения: 25.01.2015).

188. Beer, T.M. Testosterone Loss and Estradiol Administration Modify Memory in Men / T.M. Beer [et al.] // *The Journal of Urology*. - 2006. – Vol. 175, N. 1. – P. 130–135.

189. Behl, C. Estrogen – Mystery Drug for the Brain?: The Neuroprotective Activities of the Female Sex Hormone [Электронный ресурс] / C. Behl. – New York: Springer-Verlag Wien, 2001. – 235 p. – Режим доступа: <https://books.google.ru/books?isbn...> (дата обращения: 29.01.2015).

190. Bekku, N. Animal model of menopausal depressive-like state in female mice: prolongation of immobility time in the forced swimming test following ovariectomy / N. Bekku, H. Yoshimura // *Psychopharmacology (Berl.)*. –2005. – Vol.183. – P. 300-307.

191. Beyer, C. Estrogen and the developing mammalian brain / C. Beyer // *Anat. Embryol.* – 1999. – Vol. 199, N 5. – P. 379–390.

192. Beyer, C. Membrane receptors for oestrogen in the brain / C. Beyer, J. Pawlak, M. Karolczak // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 83, № 3. –P. 545–550.

193. Bitar, M. S. Modification of gonadectomyinduced increases in brain monoamine metabolism by steroid hormones in male and female rats / M. S. Bitar, M. Ota, M.

Linnoila, B.H. Shapiro // *Psychoneuroendocrinology*. - 1991. – Vol. 16, N 6. – P. 547-557.

194. Bitran, D. Ovarian endocrine status modulates the anxiolytic potency of diazepam and the efficacy of gamma-aminobutyric acid-benzodiazepine receptor-mediated chloride ion transport / D. Bitran, R. J. Hilvers, C. K. Kellogg // *Behav. neurosci.* -1991. – V. 105. – P. 653–662.

195. Bloch, M. Risk factors associated with the development of postpartum mood disorders / M. Bloch [et al.]. // *Journal of Affective Disorders*. 2005. – Vol. 88. – P. 9-18.

196. Bloch, M. Risk factors for early postpartum depressive symptoms / M. Bloch, P.J. Schmidt, M. Danaceau [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. -2006. – Vol. 28. – P. 3-8.

197. Bobkova, N.V. Role of receptor for advanced glycation end products (rage) in Alzheimer's disease / N.V. Bobkova, S.V. Leonov, O.M. Volpina // *Mater. IX International interdisciplinary congress «Neuroscience for medicine and psychology» – Sudak, June 3-13, 2013. – Sudak, 2013 г. – P.82.*

198. Bocian-Sobkowska, J. Morphometric study of the human suprarenal gland in the first postnatal year / J. Bocian-Sobkowska // *Folia Morphol. – Wasz.* -2000. –Vol.58, N 4. – P. 275-284.

199. Boyers, J. The subcellular localisation of GABA B receptor subunits in the rat substantia nigra / J. Boyers, P. Bolam // *Eur. j. neurosci.* 2003. – Vol. 18. – P. 3279.

200. Boyers, J. Localization of GABA receptors in the basal ganglia / J. Boyers, J. Bolam // *Prog. brain res.* - 2007. – Vol. 60. – P. 229-243.

201. Brouillet, E. Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals / E. Brouillet, F.O. Condea, M.F. Beal, P. Hantraye // *Prog. Neurobiol.* - 1999. – Vol. 59. – P. 427-468.

202. Byerly, M.J. An open label trial of quetiapine for antipsychotic - induced sexual dysfunction / M.J. Byerly, E. Lescouflaer, M.T. Weber [et al.] // *J. Sex Marital Ther.* - 2004. – Vol.30, N 5. – P.325-332.

203. Calogero, A. F. Effects of corticotropin-releasing hormone on ovarian estrogen production in vitro / A. F. Calogero [et al.] // *Endocrinol.* - 1996. – Vol. 137, N 10. –

P.4161-4166.

204. Carlson, C.D. An integrated analysis of acute treatment-emergent extrapyramidal syndrome in patients with schizophrenia during olanzapine clinical trials: comparisons with placebo, haloperidol, risperidone, or clozapine / C.D. Carlson, P.A. Cavazzoni, P.H. Berg, H. Wei, C.M. Beasley, J.M. Kane // *J. clin. psychiatry.* - 2003. – Vol.64, N 8. – P. 898-906.

205. Carvalho, M. Hyperprolactinemia in mentally ill patients / M. Carvalho, C. Gois // *Acta Med. Port.* - 2011. – Vol. 24, N 10. – P. 1005-1012.

206. Casadesus, G. Animal Models of Alzheimer's Disease / G. Casadesus. – IOS Press, 2011. – P. 109-127.

207. Cassanova, G. Effect of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospitenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause / G. Cassanova, S. Radavelli, F. Lhuter // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 605–612.

208. Chrousos, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Pap.J. Sci.Meet. Physiol. Soc, London, 16-18 apr., 1996 / G.P. Chrousos // *J. Physiol. Proc.* - 1996.– N 494.– P. 11.

209. Chrousos, G.P. The stress response and immune function: clinical implications / G.P. Chrousos // The 1999 Novera H. Spector Lecture. In: Conti A., Maestroni JM, McCann S.M. [et al.]. In: *Neuroimmunomodulation Perspectives at the New Millennium.* - New York: Ann NY Acad Sci. – 2000. – P. 38–67.

210. Connell, B. J. Differential Neuroprotection of Selective Estrogen Receptor Agonists against Autonomic Dysfunction and Ischemic Cell Death in Permanent versus Reperfusion Injury [Электронный ресурс] / B. J. Connell, T. M. Saleh // *Advances in Pharmacological Sciences.* - 2011. – Vol. 2011. – Article ID 976951, 9 p. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/976951> (дата обращения: 25.01.2015).

211. Cools, A.R. Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine receptors: a new concept towards a better understanding of electro-physiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data / A.R. Cools, J.M. Van Rossum // *Psychopharmacology.* – 1976. – Vol. 45, N 4. – P. 243-255.

212. Copton, M. T. Antipsychotic - induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction / M. T. Copton, A. H. Miller // *Psychopharmacol. bull.* - 2002. – V. 36, N 1. – P.143–164.
213. Cosimo Melcangi, R. Sex-specific therapeutic strategies based on neuroactive steroids: in search for innovative tools for neuroprotection / R. Cosimo Melcangi, L. M. Garcia-Segura // *Hormones and Behavior.* – 2010. – Vol. 57, N. 1. – P. 2–11.
214. Costall, B. Behavioural aspects of dopamine agonists and antagonists / In: *The neurobiology of dopamine* (Eds.: Horn A.S., Korf J., Westerink B.H.C.) / B. Costall, R.J. Naylor // *Academic Press.* – London, 1979. – P.555-576.
215. Cotton, S. M. Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis / S. M. Cotton, M. Lambert, B. G. Schimmelmann [et al.] // *Schizophrenia Research.* – 2009. – Vol. 114, N. 1–3. – P. 17–24.
216. Daniel, J. M. Estrogen increases the sensitivity of ovariectomized rats to the disruptive effects produced by antagonism of D2 but not D1 dopamine receptors during performance of a response leaning task / J. M. Daniel, J. K. Sulzer, J. L. Hulst // *Horm. behav.* – 2006. – V. 49. – P.38–44.
217. Davis, K. E. The sexually dimorphic role of adipose and adipocyte estrogen receptors in modulating adipose tissue expansion, inflammation, and fibrosis / K. E. Davis, M. Neinast, K. Sun [et al.] // *Mol. Metab.* – 2013. – Vol. 2. – P. 227–242.
218. De Kloet, E.R. *Hormones, Brain and Stress* / E.R. De Kloet // *Endocrine Regulations.* – 2003. – Vol. –37. – P. 51-68.
219. De Kloet, E.R. Brain corticosterone receptors and monoamine function / E.R. De Kloet, O.C. Mujer, M. Joels / *Abstr. 16th Int. Meet. Brit. Endocrine Soc., Harrogate, 7-10 apr. 1997.* // *J. Endocrinol.* - 1997. – Vol. 152. – Supp 1. – P. 8.
220. De Kloet, E.R. *Stress Hormones and Post Traumatic Stress Disorder. Basic Studies and Clinical Perspectives* / E.R. De Kloet, S. S. Melly, E. Vertember // *Endocrine Regulations.* – Amsterdam, 2008. – 368 p.
221. De-la-Cruz, F. Sex differences in the effects of haloperidol, morfine, and their combination on colonic temperature in rats / F. De-la-Cruz, S. M. Pellis, V. C. Pellis // *Exp. neurol.* - 1987. – V. 96, N 2. –P.376-386.

222. De Franciscis, P. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome / P. De Franciscis, G. Minini, D. Labriola [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 40. – P. 233–235.

223. Dinger, J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study [Электронный ресурс] J. Dinger, K. Heinemann // Mater. 13th World Congress on Menopause. – Rome, 8-11 June 2011. URL: <http://gyn-endo.ru/wp-content/uploads/> (дата обращения: 15. 11.2011).

224. Dubal, D. B. Estrogen receptor  $\alpha$ , not  $\beta$ , is a critical link in estradiol-mediated protection against brain injury / D. B. Dubal [et al.] // Physiol. Behav. - 2001. – Vol. 98. – P. 1952–1957.

225. Edler, C. E. The hormone withdrawal hypothesis of postpartum depression: a translational approach [Электронный ресурс] / C. E. Edler // Iowa. - 2011. – p. 109. Режим доступа: <http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2645&context=etd&unstamped=1> (дата обращения: 20.08.2013).

226. Edler, C. Ovarian hormones and binge eating in bulimia nervosa / C. Edler, S. F. Lipson, P. K. Keel // Psychological Medicine. - 2007. – V. 37. – P. 131-141.

227. Falkenstein, E. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, non-genomic effects / E. Falkenstein, H. C. Tillmann, M. Christ, M. Feuring, M. Wehling // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52. – P. 513-555.

228. Fedotova, J.O. Perspectives of Serotonergic Agents Application for Therapy of Behavioral Disorders at Estrogen Deficiency / J.O. Fedotova // Psychopharmacol. Biol. Narcol. - 2008. – Vol. 8, N 1-2. – (Pt. 1). – P. 1-2280-1-2285.

229. Fields, R.D. Beyond the Synapse: Cell-Cell Signaling and Synaptic Plasticity / R.D. Fields. – Cambridge University Press, 2008. – P. 97-110.

230. Filaretov, A.A. Role of paraventricular and ventromedial hypothalamic nuclear areas in the regulation of the pituitary-adrenocortical system / A.A. Filaretov, L.P. Filaretova // Brain Res. 1985. – Vol. 342. – P. 135-140.

231. Fitch, R.H. Neonatal ovariectomy and pituitary-adrenal responsiveness in the adult rat / R. H. Fitch, E. Patricia, V. H. Denenberg // Acta endocrinol. – 1992. – V. 126, № 1. – P. 44-48.

232. Foryst-Ludwig, A. Metabolic impact of estrogen signaling through ERalpha and ERbeta / A. Foryst-Ludwig, U. Kinscher // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 122. – P. 74–81.
233. Foy, M.R. Estrogen and hippocampal plasticity in rodent models / M.R. Foy, R. Baudry, R.D. Brinton, R.F. Thompson // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2008. – Vol. 15. – P. 589-603.
234. Foy, M.R. 17beta-estradiol modifies stress-induced and age-related changes in hippocampal synaptic plasticity / M.R. Foy, M. Baudry, J.G. Foy, R.F. Thompson // *Behavioral Neuroscience.* – 2008. – Vol. 122. – P. 301-309.
235. Foy, M.R. Ovarian hormones, aging and stress on hippocampal synaptic plasticity / M.R. Foy // *Neurobiology of Learning and Memory.* – 2011. – Vol. 95. – P. 134-144.
236. Frye, C. A. Estrogen and /or progesterone administered systemically or to the amygdala can have anxiety-, fear-, and pain-reducing effects in ovariectomized rats / C. A. Frye, A. A. Walf // *Behavioral Neuroscience.* – 2004. – V.118. – P. 306-313.
237. Fuente-Martin, E. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism / E. Fuente-Martin, C. Garcia-Cacera, E. Morselli [et al.] // *Rev.Endocrin. Metab. Disord.* – 2013. – Vol.14. – P. 331-338.
238. Galea, L. A. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression / L. A. Galea, J. K. Wide, A. M. Barr // *Behavioural Brain Research.* – 2001. – V.22. – P. 1-9.
239. Garcia Segura, L.M. Neuroprotection by estradiol / L.M. Garcia Segura, I. Azcoitia, L.L. Don Carlos // *Prog. Neurobiol.* - 2001. – V. 63. – № 1. – P. 29–60.
240. Gardner D.M. Modern antipsychotic drugs: a critical overview / D.M. Gardner // *CMAJ.* - 2005. – Vol. 172, N 13. – P. 1703–1711.
241. Garner, D. L. Flow Cytometric Sexing of Mammalian Sperm / D. L. Garner // *Theriogenology.* - 2006. – V. 65. – P. 943-957.
242. Genazzani, A.R. Estrogen, cognition and female ageing / A.R. Genazzani [et al.] // *Human Reproduction Update.* - 2007. – Vol. 13. – N. 2. – P. 175–187.
243. Gentile. S. Extrapyramidal adverse events associated with atypical antipsychotic treatment of bipolar disorder / S. Gentile // *J. Clin. Psychopharmacol.* -2007. – V. 27, № 1. – P. 3545.

244. Gogos, A. The role of estrogen and testosterone in female rats in behavioral models of relevance to schizophrenia / A. Gogos, P. Kwek, M. van den Buuse // *Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 219, N. 1. – P. 213–224.
245. Greenblatt, D.G. Comparative kinetics to the response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences / D.G. Greenblatt, J.S. Harmatz, L.L. Moltke [et.al.] // *J. pharmacol. exp. ther.* - 2000. – V.293. – P.435–443.
246. Grodstein, F. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy / F. Grodstein, J.E. Manson, J. Stampfer, K. Rexrode // *Arch. Intern. Med.* - 2008. – Vol. 168. – P. 861-866.
247. Groleger, U. Gender, psychosis and psychotropic drugs: differences and similarities / U. Groleger, V. Novak-Grubic // *Psychiatr. danub.* – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 338–342.
248. Grunder, G. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender / G. Grunder, H. Wetzel, R. Schlosser // *Biol. Psychiat.* – 1999. – V. 45, №1. – P. 89–97.
249. Haack, S. Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? / S. Haack, A. Seeringer, P. A. Thürmann [et al.] // *Pharmacogenom.* – 2009. – Vol. 10, N 9. – P. 1511-1526.
250. Hager, L. J. Glucocorticoid induction of egg white mRNAs in chick oviduct / L. J. Hager, G. S. McNight, R. D. Palmiter // *J. biol. chem.* – 1980. – V. 255. – N 16. – P. 796-800.
251. Hafner, H. Gender Differences in Schizophrenia. In *Estrogen effects in psychiatric disorders.* / H. Hafner / Ed. Bergemann N., Riecher-Russler A. Vienna: Springer-Verlag, 2005. – P. 53–94.
252. Halbreich, U. *Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of cl. pr.* / U. Halbreich, S. Wamback. – Wasington: London: Psychiatric Publishing Inc., 2003. – P. 303–320.
253. Hamamura, T. Unique pharmacological profile of aripiprazole as the phasic component buster / T. Hamamura, T. Harada // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2007. – Apr. – V. 191. № 3. – P. 855.
254. Hayes, E. The Role of Oestrogen and Other Hormones in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia [Электронный ресурс] / E. Hayes, E. Gavrilidis, J. Kulkarni. // *Schizophrenia Research and Treatment*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 540273. – 8 p. –

Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/540273> (дата обращения: 29.01.2015).

255. Heitmiller, D. R. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent / D. R. Heitmiller, P. C. Nopoulos, N. C. Andersen // *Schizophr. res.* 2004. – Vol. 66, N 2–3. – P.137–142.
256. Henderson, V.W. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: Understanding discrepant inferences from observational and experimental research / V.W. Henderson // *Neuroscience.* - 2006. – Vol. – P. 1031–1039.
257. Hughes, Z. A. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders / Z. A. Hughes, F. Liu, K. Marquis [et al.] // *Current Molecular Pharmacology.* – 2009. – Vol. 2, N. 3 – P. 215–236.
258. Jirikowski, G. F. Mating alter topography and content of oxytocin immunoreactivity in male brain / G. F. Jirikowski [et al.] // *Cell Tis. Res.* – 1991. – V. 266. – P. 399-403.
259. Johnson, M.L. Expression and regulation of renal alpha 2-adrenoreceptors / M. L. Johnson, G. Gong, W. A. Pettinger // *Pharmacol. commun.* – 1995. – V. 6, N 1-3. – P. 169-173.
260. Kahn, R.S. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R.S. Kahn [et al.] // *Lancet.* - 2008. – Vol. 371, N 9618. – P. 1085–1097.
261. Karkanas, G.B. Estradiol reduction of alpha 2-adrenoreceptor binding in female rat cortex is correlated with decreases in alpha 2A/D-adrenoreceptor messenger RNA / G. B. Karkanas [et al.] // *Neuroscience.* - 1997. – V. 81. – P. 593-597.
262. Kelly, D. L. Treatment consideration in women with schizophrenia / D. L. Kelly // *J. women's health.* - 2006. – V.15, №10. – P.1132–1140.
263. Kelly, E. Specific inhibition of dopamine D1-mediated cyclic AMP formation by dopamine D2, muscarinic cholinergic and opiate receptor stimulation in rat striatal slices / E. Kelly, S.R. Nahorski // *J. Neurochem.* - 1986. – V.47, N5. – P.1512-1516.
264. Kinkead, B. Sex- and cycle-related differences in the effects of acute antipsycholeptic drug administration on neurotensin-containing neurons in the rat brain / B. Kinkead [et. al.] // *J. pharmacol. exp. ther.* - 2000. – Vol. 295, N 1. – P.205–211.
265. Kisley, L. R. Ovarian steroid regulation of angiotensin II-induced water intake in the rat / L. R. Kisley [et al.] // *Am. j. physiol.* - 1999. – Vol. 276, №1. – P. 90–96.

266. Kornstein, S.G. Gender differences in chronic major and double depression / S.G. Kornstein, A.F. Schatzberg, M.E. Thase [et al.] // *J. Affect. Disord.* - 2000. – Vol. 60, № 1. – P. 1–11.
267. Kueng, W. Regional brain variations of tryptophan, monoamines, monoamine oxidase activity, plasma free and total tryptophan during the estrous cycle of the rat / W. Kueng [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 1976. – Vol.. 21. – P. 289-296.
268. Kulkarni, J. Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy? / J. Kulkarni, A. de Castella, B. Headey [et al.] // *Schizophrenia Research.* – 2011. – Vol. 125, N. 2-3. – P. 278–283.
269. Kulkarni, J. Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia / J. Kulkarni, C. Gurvich, S. J. Lee [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 35, No. 8. – P. 1142–1147.
270. Kulkarni J. Oestrogen – a new treatment approach for schizophrenia? / J. Kulkarni // *Med. J. Austr.* -2009. – V.190, N4. – P.37–38.
271. Krause, D.M. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function [review] / D.M. Krause [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 2006. – Vol. 101. – P. 1252-1261.
272. Lammers, C. H. Regulation of striatal dopamine receptors by estrogen / C. H. Lammers [et al.] // *Synapse.* - 1999. – V.34. – P. 222-227.
273. Lebrun, C. E. Endogenous Oestrogens Are Related to Cognition in Healthy Elderly Women / C. E. Lebrun [et al.] // *Clin Endocrinol. (Oxf).* - 2005. – Vol. 63. – P. 50–55.
274. Leung, A. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature / A. Leung, P. Chue // *Acta psychiatr scand.* – 2000. – V. 401. – P. 3–38.
275. Litwack, G. Hormones of the Limbic System. Volume 82 (Vitamins and Hormones). [Электронный ресурс] / G. Litwack. – N.Y.: Academic Press, 2010. – 464 p. – Режим доступа: <http://www.amazon.com/Hormones-Limbic-System-Volume-Vitamins/dp/0123815150> (дата обращения: 29.01.2015).
276. Liu, M. Neuroprotection of sex steroids / M. Liu, M. H. Kelley, P. S. Herson, P. D. Hurn // *Minerva Endocrinologica.* – 2010. – Vol. 35, N. 2. – P. 127–143.
277. Lokuge, S. The rapid effects of estrogen: a mini-review / S. Lokuge, B. N. Frey, J. A. Foster [et al.] // *Behavioural Pharmacology.* – 2010. – Vol. 21, N. 5-6. –P. 465–472.
278. Lynch, H.J. Pineal responses to stress / H. J. Lynch, M. H. Deng // *J. Neural*

Transm. –1986. – №21. – P.461–473.

279. Luine, V.N. Sex differences in chronic stress effects on memory in rats / V.N. Luine // *Stress*. – 2002. – Vol.5, №.3. – P. 205-216.

280. Maayan, R. The effect of 17-beta-estradiol with drawal on the level of brain and peripheral neurosteroids in ovariectomized rats / R. Maayan [et al.] // *Neuroscience Letters*. -2005. – Vol. 384. – P. 156-161.

281. MacLennan, A. H. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women older than 60 years: the REMEMBER pilot study / A. H. MacLennan [et al.] // *Menopause*. - 2006. –Vol. 13. – P.28–36.

282. Marcondes, F. K. Stress-induced subsensitivity to catecholamines depends on the estrous cycle / F. K. Marcondes [et al.] // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* - 1996. – Vol. 74, N 6. – P. 663-669.

283. Matsumoto, A. Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain / A. Matsumoto // *Psychoneuroendocrinology*. – 1991. – Vol. 16, № 1-3. – P. 25-40.

284. Mattsson, C. Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism / C. Mattsson, T. Olsson // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2918–2924.

285. McInnes, K. J. Association of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity with estrogen receptor beta in adipose tissue from postmenopausal women / K. J. McInnes, T. C. Andersson, K. Simonyte [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1347–1352.

286. McEwen, B. S. Estrogen actions in the central nervous system / B. S. McEwen, S. E. Alves // *Endocrine rew.* – 1999. – Vol. 20. – P. 279-307.

287. McEwen, B.S. Estrogen actions throughout the brain / B. S. McEwen // *Rec. progress hrm.res.* – 2002. – Vol. 57. – P. 357-384.

288. McEwen, B.S. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms / B. S. McEwen // *J. appl. physiol.* 2001. – Vol. 91. – P. 2785-2801.

289. McEwen, B. S. Glucocorticoid and estrogen effects on the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic system / B. S. McEwen, H. Chao, J. Angulo // *Trophic regulation of the basal ganglia*. – London: Pergamon Press, 1994. – P.67-88.

290. McEwen, B.S. The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions / B. S. McEwen, M. Kalia // *Metabolism*. 2010. – Vol. 59. – Suppl. 1. – P. 9-15.
291. McEwen, B. S. Tracking the estrogen receptor in neurons implications for estrogen induced synapse formation / B. S. McEwen, K. Akama, S. Alves [et al.] // *Proc. nat.acad.sci.* - 2001. – Vol. 98. – P.7093-7100.
292. Meharvan, S. Novel Mechanisms for Estrogen induced Neuroprotection / S. Meharvan, J.A. Dykens, J.W. Simpkins // *Experimental Biology and Medicine*. - 2006. – Vol. 231. – P. 514-521.
293. Melcangi, R. C. Neuroactive steroids: focus on human brain / R. C. Melcangi, G. Panzica, L. M. Garcia-Segura // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 191. – P. 1–5.
294. Mena M. A., de Yébenes J. G. Drug-induced parkinsonism / M. A. Mena, J. G. de Yébenes // *Expert Opin Drug Saf.* - 2006. – Vol. 5, N 6. – P. 759-771.
295. Mitwally, M. F. Pharmacotherapy of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder: current practices / M. F. Mitwally, L. S. Kahn, U. Halbreich // *Expert. Opm. Pharmacother.* – 2002. – Vol.3. – P.1577-1590.
296. Mizoguchi, K. Endogenous Glucocorticoids Are Essential for Maintaining Prefrontal Cortical Cognitive Function / K. Mizoguchi [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 24, N 24. – P. 5492-5499.
297. Molina-Hernandez, M. Diazepam increases the number of punished responses in a conflict-operant paradigm during late proestrus and estrus Wister rat / M. Molina-Hernandez, C. M. Contreras, P. Tellez-Alcantara // *Neuropsychbiol.* - 2001. – Vol. 43, N 1. – P. 29-33.
298. Moriarty, J. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia / P. J. Moriarty, D. Lieber, A. Bennett // *Schizophr. Bull.* - 2001. – V. 27, №1. – P. 103-113.
299. Morrison, P. M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial / P. M. Morrison, M.J. Kallan, T. Ten Have [et al.] // *Psychiatry*. 2004. – V. 55. – P. 406–12.
300. Mortimer, A. M. Relationship between estrogen and schizophrenia / A. M. Mortimer // *Exp. rev. neurother.* -2007. – Vol. 7, N 1. – P. 45–55.
301. Mulnard, R. A. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial / R. A. Mulnard [et al.] // *JAMA*. –

2000. – V. 283, №8. – P. 1007-1015.

302. Murase, T. Effects of estrogen on cardiovascular injury in ovariectomized female DahlS.Z.-Lepr (fa)/Lepr(fa) rats as a new animal model of metabolic syndrome / T. Murase, T. Hattori, M. Ohtake [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 694–704.

303. Nadkarni, S. Oestrogen and immunomodulation: new mechanisms that impact on peripheral and central immunity / S. Nadkarni, S. McArthur // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 576–581.

304. Neill, J. D. Effect of stress on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat / J. D. Neill // *Endocrinology*. 1970. – Vol. 87. – P. 1192-1197.

305. Nilsson, S. Estrogen receptors: therapies targeted to receptor subtypes / S. Nilsson, J.-Å. Gustafsson // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. - 2011. – Vol. 89, N. 1. – P. 44–55.

306. Novak, T. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results / T. Novak [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. - 2006. – Vol. 27, № 1-2. – P. 209-213.

307. O'Hara, M. W. Postpartum depression: what we know. *Journal of Clinical Psychology* / M. W. O'Hara // *Psychology*. - 2009. – Vol. 65. – P. 1258-1269.

308. Ortiz, J. B. Cholesterol and perhaps estradiol protect against corticosterone-induced hippocampal CA3 dendritic retraction in gonadectomized female and male rats / J. B. Ortiz, K. J. McLaughlin, G. F. Hamilton [et al.] // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 246. – P. 409–421.

309. Ouwehand, A. J. The relationship between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders in women with schizophrenia; a systematic review / A.J. Ouwehand, B. M. Mollema-Schelwald, H. Knegtering // *Tijdsch. Psychiatr.* - 2012. – Vol. 54, N 10. – P. 861-868.

310. Patchev, V. Gonadal steroids exert facilitating and «buffering» effects on glucocorticoid-mediated transcriptional regulation on corticotropin-releasing hormone and corticosteroid receptor genes in rat brain / V. Patchev, O. F. X. Almeida // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, № 21. – P. 7077-7084.

311. Paulmyer-Lacroix, O. The modulatory role of estrogens on corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of ovariectomized rats: Role of adrenal gland / O. Paulmyer-Lacroix [et al.] // *J. neuroendocrinol.* – 1996. – Vol. 8, N 7. – P.515-519.

312. Prentice, R. L. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause / R. L. Prentice, J. E. Manson, R. D. Langer [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 2009. – Vol.170. – P. 12-23.
313. Prokai-Tatrai, K. Mechanistic investigations on the antioxidant action of a neuroprotective estrogen derivative / K. Prokai-Tatrai [et al.] // *Steroids.* – 2008. – Vol. 73, N 3. – P. 280–288.
314. Purandare, N. Предупреждение развития деменции / N. Purandare, C. Ballard, A. Burns // *British Journal of Psychiatry.* – 2003. – Vol. 182. – P. 284–286.
315. Riecher-Rossler, A. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses / A. Riecher-Rossler, J. Kulkarni // *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* – 2011. – Vol. 8. – P. 155–171.
316. Riecher-Rossler, A. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry / A. Riecher-Rossler, H. Hafner // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2000. – Vol. 102. – Suppl. 407. – P. 58-62.
317. Rosenberg, L. Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women / L. Rosenberg, S. Park // *Psychoneuroendocrinol.* – 2002. – Vol. 27, N 7. – P.835-841.
318. Ross, Ch. A. Huntington Disease / Ch. A. Ross, R.L. Margolis // *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* Ed. Davis K.L. [et al.]. – NY, Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – P. 1817-1830.
319. Rubinow, D. R. Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of cl. pr. / D. R. Rubinow, P. J. Schmidt. – Washington, London: Psychiatric Publishing Inc., 2003. – P. 245–272.
320. Rudick, C. N. Estrogen Regulates Functional Inhibition of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells in the Adult Female Rat / C.N. Rudick, C.S. Woolley // *The Journal of Neuroscience.* -2001. – Vol. 21. – N 17. – P. 6532–6543.
321. Rybaczuk, L.A., An overlook connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology / L. A. Rybaczuk, M.J. Bashaw, Pathak D.R [et al.] // *BMC Womens Health.* -2005. – V.5. – P.5-12.
322. Salem, J. E. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia / J. E. Salem, A. M. Kring. // *Clin. Psychol. Rev.* -1998. – Vol. 18, N 7. – P. 795-819.
323. Saleh, T. M. Role of oestrogen in the central regulation of autonomic function / T. M. Saleh, B. J. Connell // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* -

2007. – Vol. 34, N 9. – P. 827–832.

324. Sanchez, M. G. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of cns disorders / M. G. Sanchez, M. Bourque, M. Morissette, T. Di Paolo // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 16, N. 3. – P. e43–e71.

325. Sarabdjitsingh, R. A. Stress responsiveness varies over the ultradian glucocorticoid cycle in a brain-region-specific manner / R. A. Sarabdjitsingh [et al.] // *Endocrinology*. - 2010. – Vol. 151, N 11. – P. 5369-5379.

326. Saunders-Pullmann, R. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease / R. Saunders-Pullmann [et al.] // *Neurobiology*. - 1999. – Vol. 52. – P.1417-1421.

327. Semyachkina-Glushkovskaya, O. Sex differences in cardiovascular control by nitric oxide in normotensive and hypertensive rats at rest and during stress / O. Semyachkina-Glushkovskaya [et. al.] // *Health*. - 2010. – Vol. 2, N 8. – P. 897-905.

328. Seredenin, S. Multitarget effects of anxiolytics / S. Seredenin, M. Voronin, M. Yarkova / Abstracts. 16th IUPHAR World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 2010 Copenhagen, Denmark. // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. - 2010. – Vol. 107. – Suppl. 1. – P. 2120.

329. Sergeev, P. The gender differences of sensitivity of brain neuromediator systems to the sex steroid hormones action / P. Sergeev [et al.] // *Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs (13–16 march, 2006; Moscow): abstr. 4 Intern. Conf. – Moscow, 2006. – P.135.*

330. Simpkins, J. W. Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection / J. W. Simpkins, K. D. Yi, S. H. Yang, J. A. Dykens // *Biochimica et Biophysica Acta*, – 2010. – Vol. 1800, N. 10, – P. 1113–1120,

331. Sherwin, B. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? / B. Sherwin // *Horm. behave.* – 2005. – Vol. 47. – P.371-375.

332. Shi, H. G protein-coupled estrogen receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis / H. Shi, S. P. Kumar, X. Liu // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2013. – Vol. 114. – P. 193–250.

333. Shim, J. C. Aripiprazole Treatment Causes Extrapyramidal Side Effects But Not Prolactin Elevation: A Disconnect of the Striatal D2 Occupancy Story: Case Report / J. C. Shim, Y. S. You, D. L. Kelly // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2008. – Vol.

28, Issue 3. – P. 353-354.

334. Shumaker, S. A. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women, s health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial / S. A. Shumaker, C. Legandt, R.B. Wallance [et al.] // J. amer. med. ass. – 2003. – V. 289. – P.2651-2662.

335. Snyder, S.H. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor / S. H. Snyder // Am. J. Psychiatry. -1976. – Vol. 133. – P.197-202.

336. Smith, Y. GABA (B) and group I metabotropic glutamate receptors in the striatopallidal complex in primates / Y. Smith [et. al.] // J. Anat. – 2000. – V. 196. – Pt. 4. – P. 555-576.

337. Sockol, L. E. A meta-analysis of treatments for perinatal depression / L. E. Sockol, C. N. Epperson, J. P. Barber // Clinical Psychology Review. – 2011. – Vol. 31. – P. 839-894.

338. Stoffel Wagner, B. Neurosteroid metabolism in the human brain. / B. Stoffel Wagner // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 145, N. 6. –P. 669–679.

339. Studd, J. W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens / J. W. Studd // Climacteric. – 2011. – Vol. 14, N 6. – P. 637–642.

340. Suzuki, S. Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke / S. Suzuki, C. M. Brown, P. M. Wise // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2009. Vol. 30, N 2. – P. 201–211.

341. Tache, Y. From Hans Selye,s discovery of biological stress to the identification of corticotrophin-releasing factor signaling pathways: implications in stress-related bowel diseases / Y. Tache, S. Brunnhuber // Ann. N. Y. Acad. f. Sci. – 2008. – Vol. 1148. – P. 29-41.

342. Tarsy, D. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs / D.Tarsy, C. Lungu, R. J. Baldessarini // Handb. Clin. Neurol. - 2011. – Vol. 100. – C. 601-616.

343. Tepper, J. GABA-ergic control of substantia nigra dopaminergic neurons / J. Tepper, C. Lee // Prog. brain res. -- 2007. – Vol. 160. – P. 189-208.

344. Tompson, T. L. Estrogen priming modulates autoreceptor-mediated potentiation of dopamine uptake / T.L. Tompson, C. C. Moore, B. Smith // Eur. j. pharmacol. - 2000. – Vol. 401. – P.357-363.

345. Tseng, J. Y. Estrogen regulates galanin but not tyrosine hydroxylase gene expression in the rat locus coeruleus / J. Y. Tseng [et al.] // Mol. brain res. 1997. – Vol. 50. – P.100-106.

346. Tsutsui, K. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in

- neurons / K. Tsutsui [et al.] // *Neurosci Res.* 2000. – Vol. 36, N 4. – P. 261-273.
347. Van Os, J. Schizophrenia / J. Van Os, S. Kapur // *Lancet.* 2009. – Vol. 374. – P. 635-645.
348. Velickovic, K. Expression and subcellular localization of estrogen receptor receptors alpha and beta in human fetal brown adipose tissue / K. Velickovic, A. Cvorovic, B. Srdic [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 151–159.
349. Walf, A. A. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior / A. A. Walf, C. A. Frye // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31, N 6. – P. 1097–1111.
350. Walker, E. Women and stress / E. Walker [et al.] // In: Roman, S., Seeman, M. (Eds.), *Women's Mental Health: A Life-Cycle Approach.* Lippincott, Williams and Wilkins. New York, 2005. – P. 35-47.
351. Weiden, P.Y. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same / P.Y. Weiden // *J. Psychiatr. Pract.* 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 13-24.
352. Weinstock, L. Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of cl. pr. / L., Weinstock, I. Cohen. – Washington: London: Psychiat. Pub. Inc., 2003. – P.303-320.
353. Whirledge, S. Estradiol antagonism of glucocorticoid-induced GILZ expression in human uterine epithelial and murine uterus / S. Whirledge, J. A. Cidlowski // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154. – P. 499–510.
354. Widiger, T. Toward DSM-V and the classification of psychopathology / T. Widiger, L. Clark // *Psychological bulletin.* 2000. – Vol. 126, N 6. – P. 946-963.
355. Wise, P. M. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the Women's health initiative / P. M. Wise, D.B. Dubal, S.W. Rau [et al.] // *Endocr. rev.* – 2005. – Vol. 26. – P.308-312.
356. Wojtal, K. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids / K. Wojtal, M.K. Trojnar, S. Czuczwar // *J. Pharmacological Reports.* – 2006. – Vol. 58. – P. 335-340.
357. Wolfe, M. S. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease / M. S. Wolfe // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2002. – Vol. 1, N 11. – P. 859-66.
358. Wolkowitz, O. Psychoneuroendocrinology / O. Wolkowitz, A. Rothschild. – Washington, London: Psychiat. Pub. Inc., 2003. – 588 p.
359. Wu, X. L. Serum prolactin levels and the acute-phase efficacy in drug naïve

schizophrenia treated with ziprasidone and olanzapine (translated version) / X. L. Wu [et al.] // East Asian Arch. Psychiatry. –2012. – Vol. 22, N 1. – P. 7-11.

360. Yamatani, H. Association of estrogen with glucocorticoid levels in visceral fat in postmenopausal women / H. Yamatani, K. Takahashi, T. Yoshida [et al.] // Menopause. – 2013. – Vol. 20. – P. 437–442.

361. Yang, L. C. Extranuclear estrogen receptors mediate the neuroprotective effects of estrogen in the rat hippocampus / L. C. Yang, Q. G. Zhang, C. F. Zhou [et al.] // Plos One. – 2010. – Vol. 5, N. 5. – Article ID e9851. – p. 8/

362. Yarkova, M. Study of benzodiazepine reception in C57Bl/6 and Balb/c mice [Электронный ресурс] / M. Yarkova, S.Seredenin / Abstract 28th CINP World congress of Neuropsychopharmacology, 2012. – Stockholm, Sweden. Режим доступа: <http://www1.cinp-congress.org/guest/AbstractView?ABSID=987>. (дата обращения 23.12.2012).

363. Zadran, S. 17beta-estradiol increases neuronal excitability through MAP kinase-induced calpain activation / S. Zadran, Q. Qingyu, X. Bi [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences (USA). – 2009. – Vol. 106. – P. 21936-21941.

364. Zhang, Q. G. Estrogen attenuates ischemic oxidative damage via an estrogen receptor - mediated inhibition of NALDPH-oxidase activation / Q. G. Zhang [et al.] // J. Neurosci. 2009. – Vol. 44. – P. 13823-13836.

365. Zhou, Y. Estrogen rapidly induces the phosphorylation of the c AMR response element binding in rat brain / Y. Zhou [et al.] // Endocrinol. 1996. – Vol. 137. – P.2163-2166.

366. Zoth, N. Metabolic effects of estrogen substitution in combination with targeted exercise training on the therapy of obesity in ovariectomized Wistar rats / N. Zoth, C. Weigt, S. Zengin [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2012. – Vol. 130. – P. 64–72.

Выражаем глубокую благодарность за консультативную помощь Батурину Владимиру Александровичу – доктору медицинских наук профессору, заведующему кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет».