

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

Научная статья



Кисспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства

И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, С.Г. Цикунов, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Нарушение сексуальной функции не является специфическим симптомом посттравматического стрессового расстройства, однако это частая клиническая жалоба. Как показывают результаты исследования, грызуны, подвергшиеся воздействию одного психотравмирующего события, демонстрируют нарушение поведения в тестах, предназначенных для оценки эмоционального поведения. В отношении полового поведения воздействие острого стресса приводит к снижению частоты эякуляции, а также к увеличению латентности первого полового акта, первой интросмисии и эякуляции. Кисспептин — это нейропептид, играющий важную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Он также играет роль в половом поведении.

Цель. Изучить влияние однократного травмирующего события, вызванного хищником, на половое поведение и мотивацию у самцов крыс и скорректировать их с помощью гормональных и негормональных регуляторов.

Материалы и методы. Было использовано 60 копулятивно наивных самцов крыс Вистар в возрасте 90–100 дней массой 220–230 г, разделенных на 6 групп по 10 животных в каждой. Животные 1-й группы были интактными, в остальных группах моделировали посттравматическое стрессовое расстройство экспозицией с хищником (тигровый питон). В экспериментальных группах животные получали бусерелин, кисспептин-10 и йохимбин. Для оценки половой мотивации использовали камеру недостижимого подкрепления. Свободную локомоторную активность животных изучали в тесте «открытое поле». Для оценки стресса использовали тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Образцы крови и структур мозга собирали для твердофазного иммуноферментного анализа тестостерона и кортикостерона.

Результаты. Острый стресс, вызванный хищником, как животная модель посттравматического стрессового расстройства, значительно снижает некоторые компоненты половой мотивации у самцов крыс и повышает уровень кортикостерона в сыворотке крови. Как интраназальное, так и системное введение кисспептина повышает половую мотивацию у самцов крыс после хронического стресса. Бусерелин оказывает значительное влияние на секрецию тестостерона, но слабо влияет на половую мотивацию. Системное введение кисспептина частично восстанавливает выработку тестостерона у крыс в данной модели стрессового расстройства. Йохимбин не влияет на гормональный уровень и оказывает дезорганизирующее воздействие на половую мотивацию у крыс. Ни один из использованных гормональных и негормональных регуляторов не оказал влияния на уровень кортикостерона.

Заключение. Полученные данные показывают, что воздействие стресса, вызванного хищником, в большей степени влияет на половую мотивацию и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, чем на продукцию половых гормонов. Это создает предпосылки для поиска новых механизмов, лежащих в основе регуляции репродуктивного поведения и влияния стрессовых факторов на его реализацию.

Ключевые слова: половое поведение; посттравматическое стрессовое расстройство; кисспептин; бусерелин; йохимбин; кортикостерон; крысы.

Как цитировать

Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Кисспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

Research Article

Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder

Ilja Yu. Tissen, Andrei A. Lebedev, Sergei G. Tsikunov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Sexual dysfunction is not a specific symptom of posttraumatic stress disorder (PTSD); however, it is a common clinical complaint. Rodents exposed to a traumatic event exhibit behavioral disturbances in tests designed to measure emotional behavior. In relation to sexual behavior, exposure to acute stress leads to a decrease in the frequency of ejaculation and an increase in latency to first intercourse, first intromission, and ejaculation. Kisspeptin is a neuropeptide that plays important roles in the functioning of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and sexual behavior.

AIM: To examine the effects of a single traumatic event caused by a predator on sexual behavior and motivation in male rats and correct them using hormonal and nonhormonal regulators.

MATERIALS AND METHODS: We used 60 copulatory-naive male Wistar rats aged 90–100 days weighing 220–230 g, which were divided into six groups of 10 animals each. Animals of group 1 were intact; in the remaining groups, PTSD was modeled by exposure to a predator (tiger python). In the experimental groups, animals received buserelin, kisspeptin-10, and yohimbine. An unattainable reinforcement chamber was used to assess sexual motivation. The free locomotor activity of animals was evaluated in the “open-field” test. The elevated plus maze test was used to assess the effects of stress. Blood and brain samples were collected for testosterone and corticosterone enzyme-linked immunosorbent assay.

RESULTS: Acute predator stress, as an animal model of PTSD, significantly reduces several components of sexual motivation in male rats and increases serum corticosterone levels. After chronic stress, both intranasal and systemic administrations of kisspeptin increase sexual motivation in male rats. Buserelin significantly affected testosterone secretion but had slightly affected sexual motivation. Systemic administration of kisspeptin partially restored testosterone production in a rat model of stress disorder. Yohimbine did not affect hormonal levels and had a disruptive effect on sexual motivation in rats. None of the hormonal and nonhormonal regulators used affected corticosterone levels.

CONCLUSION: The findings indicate that exposure to predator stress has a greater effect on sexual motivation and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis than on sex hormone production. This necessitates searching for new mechanisms underlying the regulation of reproductive behavior and the influence of stress factors on its implementation.

Keywords: sexual behavior; posttraumatic stress disorder; kisspeptin; buserelin; yohimbine; corticosterone; rats.

To cite this article

Tissen IYu, Lebedev AA, Tsikunov SG, Shabanov PD. Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

Received: 12.08.2023

Accepted: 24.10.2023

Published: 25.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — это связанное со стрессом состояние, возникающее после воздействия экстремального травмирующего события, такого как угроза смерти, тяжелая травма или сексуальное насилие. Даже косвенное воздействие, например, присутствие в качестве свидетеля чьей-либо травмы, может вызвать ПТСР. Нарушение сексуальной функции не является специфическим симптомом ПТСР, однако является частой клинической жалобой [1]. Грызун, подвергшийся воздействию однократного травмирующего события, как и люди, демонстрируют нарушение поведения в тестах, предназначенных для оценки эмоционального поведения [2]. Воздействие острого физического стрессора повышает уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В отношении полового поведения воздействие острого стресса приводит к снижению частоты эякуляции, а также к увеличению латентности для достижения первого полового акта, первой интормиссии и эякуляции. При ПТСР гомеостатические механизмы восстановления нарушены, что приводит к длительному состоянию повышенной возбудимости симпатической нервной системы. Измененная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) может играть определенную роль в обеспечении половой функции при ПТСР, поскольку уровень катехоламинов не регулируется во время полового возбуждения. Сообщается, что при ПТСР уровень кортизола снижен [1, 3]. Считается, что снижение уровня кортизола в момент переживания травмы способствует формированию продолжительного симпатического ответа. Тестостерон также связан с контекстным обусловливанием страха. У мышей снижение уровня тестостерона, вызванное кастрацией, приводит к значительному снижению проявления условных компонентов страха.

Кисспептин — это нейропептид, играющий важную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Кисспептин в основном вырабатывается в ростральной перивентрикулярной области третьего желудочка и дугообразном ядре гипоталамуса [4, 5]. Снижение уровня кисспептина вызывает гипогонадотропный гипогонадизм у человека и других млекопитающих через дерегуляцию гонадотропин-рилизинг гормона. Кисспептин также играет роль в половом поведении [6, 7]. Гормонально интактные самцы мышей-нокауты гена *kiss1r* не демонстрируют обонятельного распознавания партнера, несмотря на нормосмию, что подтверждается сопоставимым временем, проводимым с самцами и самками, в тесте свободного выбора [6].

Цель исследования — изучение влияния однократного травмирующего события, вызванного хищником, на поведение и половую мотивацию у самцов крыс и их коррекция с помощью гормональных и негормональных регуляторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. В данном исследовании использовали 60 копулятивно наивных самцов крыс линии Вистар в возрасте 90–100 дней массой 220–230 г, разделенных на 6 групп по 10 животных в каждой. Животные 1-й группы были интактными, а в остальных группах моделировали ПТСР путем однократного воздействия хищника [8]. Группу из 20–22 крыс помещали в террариум (1,2 × 0,7 × 1 м) с тигровым питоном, где одно из животных гибло в результате пищевого поведения хищника. Тестирование поведения начинали на 7-й день после воздействия. Одной из экспериментальных групп вводили физиологический раствор, а остальным группам — гормональные и негормональные регуляторы полового поведения.

Вещества. В 1-й экспериментальной группе животные получали аналог гонадолиберина — бусерелина ацетат («Фармсинтез», Россия) 2 мкг/мл интраназально (и/наз) 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и 0,9 % раствор хлорида натрия внутривентрикулярно (в/б) 200 мкл. 2-я группа получала кисспептин-10 (Институт особо чистых био-препаратов, Россия) 0,15 мкг/мл и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и 0,9 % раствор хлорида натрия в/б 200 мкл. 3-я группа получала 0,9 % раствор хлорида натрия и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и кисспептин-10 0,15 мкг/мл в/б 200 мкл. 4-я группа получала 0,9 % раствор хлорида натрия и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и йохимбина гидрохлорид («Здоровье», Украина) 1 мг/мл в/б 200 мкл. Контрольные животные получали 0,9 % раствор хлорида натрия и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и в/б 200 мкл.

Поведенческие тесты. Для оценки appetentного полового поведения использовалась камера близости вознаграждения на открытом поле из оргстекла [9]. Открытое поле (85 × 35 × 50 см) оборудовалось камерой с прозрачной перфорированной стенкой (15 × 35 × 50 см), установленной на одном конце. Передняя перфорированная стенка позволяет испытуемым подходить и исследовать (обнюхивать) животное (самку в стадии эструса) в камере, но предотвращает тактильный контакт или копуляцию. В день перед тестированием appetentного поведения все испытуемые были адаптированы в установке в течение 30 мин.

Поведение самцов регистрировали на видео в темной комнате с красным светом в течение 10 мин. Открытое поле и клетку со стимулом протирали 3 % перекисью водорода в промежутках между опытами, чтобы устранить обонятельные раздражители. В качестве показателей мотивации полового возбуждения для каждого животного использовали время, затраченное на обнюхивание клетки с самкой, количество попыток достичь самки и латентное время перед этим.

Свободную двигательную активность животных изучали в тесте «открытое поле». Установка представляет собой круглую арену диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всему открытому полю расположено 16 отверстий,

каждое диаметром 3 см, предназначенных для выявления видового компонента исследовательской активности у грызунов. Животных помещали в центр поля и наблюдали за ними в течение 3 мин. Комплексное поведение в открытом поле включало следующие единичные акты: локомоция, обнюхивание, поворот на месте, вставание на задние лапы, стойка с упором на стену, груминг, заглядывание в норки, замирание, покой.

Для оценки стресса использовали тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Лабиринт представляет собой конструкцию, состоящую из 2 открытых рукавов 50×10 см и 2 закрытых рукавов 50×10 см с открытой верхней частью, расположенных перпендикулярно друг другу. Высота над полом составляла 1 м. Животных помещали в центр лабиринта. Регистрировали время, проведенное в закрытом и открытом рукавах, свешивания в открытом рукаве и количество актов груминга. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Имуноферментный анализ. Образцы крови и структур мозга были собраны через 30 мин после введения вещества. Сыворотку отделяли с помощью центрифуги (8000 об/мин). Структуры мозга гомогенизировали в жидком азоте и суспендировали в фосфатном буфере. Образцы были заморожены и хранились при температуре -80 °C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы «Тестостерон» — стероид ИФА («Алкор-Био», Россия). Концентрацию кортикостерона в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы «Corticosterone EIA Kit» (Cloud-Clone Corp., Китай). Анализы проводились в соответствии с инструкцией производителя.

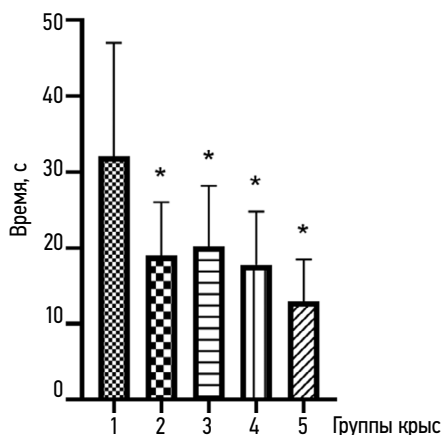


Рис. 1. Время нахождения в светлом рукаве приподнятого крестообразного лабиринта: по оси ординат — время (с), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 5 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 1. Time spent in the light arm of the elevated plus maze. The ordinate and abscissa axes present the time (sec) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + busserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 5 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ to control

Статистика. Для статистической обработки полученных количественных данных использовали программы GraphPad Prism v.5 и SPSS SigmaStat 3.0. С целью оценки соответствия распределений случайных величин гауссовскому использовался критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальной групп использовали непараметрический критерий Уилкоксона для парных сравнений и метод однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию Ньюмена–Кейлса. Данные представлены как «среднее арифметическое ± стандартное отклонение».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первая задача эксперимента заключалась в измерении компонентов поведения, связанных со стрессом, в открытом поле и приподнятом крестообразном лабиринте.

В приподнятом крестообразном лабиринте (рис. 1) стрессированные крысы показали меньшее время, проведенное в светлом рукаве ($19,0 \pm 6,8$ с против $32,2 \pm 15,1$ с), по сравнению с контрольной группой. Этот эффект не был значительно скорректирован кисспептином ($17,2 \pm 7,7$ с), бусерелином ($20,2 \pm 7,9$ с) или йохимбином ($13,2 \pm 5,5$ с).

В открытом поле стрессированные крысы показали уменьшенное количество обнюхиваний ($2,8 \pm 0,8$ против $7,5 \pm 1,1$), но вдвое увеличенное количество замираний ($10,0 \pm 1,0$ против $4,5 \pm 1,5$; $p < 0,05$). Введение кисспептина в 2 раза увеличивало локомоторную активность ($36,9 \pm 8,6$ против $17,5 \pm 4,5$; $p < 0,05$) и снижало число замираний ($2,4 \pm 1,0$; $p < 0,05$) по сравнению со стрессированными крысами. Введение бусерелина увеличивало количество обнюхиваний до $6,9 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Крысы после введения йохимбина демонстрировали увеличение числа обнюхиваний до $8,9 \pm 2,6$ ($p < 0,05$) и груминга ($9,9 \pm 2,6$ против $3,5 \pm 1,5$; $p < 0,01$).

Вторая задача эксперимента заключалась в измерении поведенческих компонентов половой мотивации, таких как количество попыток достичь самки, латентное время перед попыткой и время, проведенное рядом с клеткой самки (рис. 2–4).

Вызванный хищником стресс не оказал существенного влияния на латентность ($8,9 \pm 8,4$ с против $4,3 \pm 3,9$ с в контроле), но значительно снизил количество попыток достичь самки ($14,9 \pm 3,8$ против $19,6 \pm 4,1$ в контроле; $p < 0,05$) и время, проведенное возле самки ($266,6 \pm 30,3$ с против $372,3 \pm 37,8$ с в контроле; $p < 0,05$). Бусерелин не оказал существенного влияния ни на один из параметров (латентность $7,3 \pm 6,2$ с; количество попыток $13,4 \pm 4,6$ с; время нахождения возле самки $254,1 \pm 45,3$ с). Внутривентрикулярное, но не интраназальное введение кисспептина снизило латентность ($2,2 \pm 1,2$ с в/бр против $2,5 \pm 2$ с и/наз). Как внутривентрикулярное, так и интраназальное введение кисспептина увеличивало время, проведенное возле клетки с самкой ($330 \pm 47,2$ с в/бр; $p < 0,01$ и $327 \pm 29,5$ с и/наз;

$p < 0,01$), и не влияло на количество попыток достичь самки ($17,3 \pm 4,5$ в/бр и $19,2 \pm 3,5$ и/наз). Йохимбин значительно уменьшил латентность ($1,4 \pm 0,7$ с; $p < 0,01$) и время, проведенное возле самки ($204 \pm 39,4$ с; $p < 0,01$), но не повлиял на количество попыток ($12,6 \pm 3,9$).

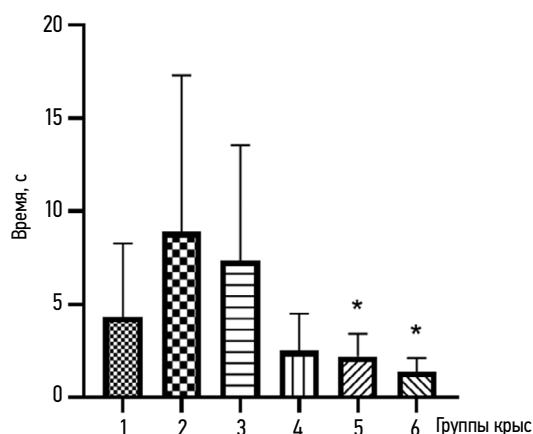


Рис. 2. Латентное время до первой попытки достичь самки в тесте appetentного поведения: по оси ординат — время (с), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривнутрино; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 2. Latent time before the first attempt to reach the female in the appetitive behavior test. The ordinate and abscissa axes present time (sec) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + busserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ to control

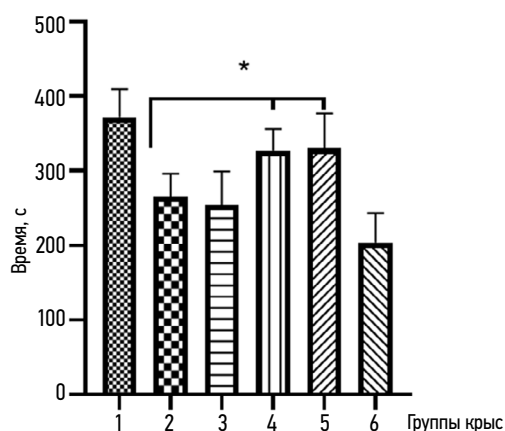


Рис. 4. Время, проведенное возле самки, в тесте appetentного поведения: по оси ординат — время (с), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривнутрино; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ между 2-й и 5-й группами.

Fig. 4. Time spent near the female in the appetitive behavior test. The ordinate and abscissa axes present time (sec) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + busserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ between groups 2 and 5

Третьей задачей эксперимента было измерение концентрации тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови. Вызванный хищником стресс не оказал существенного влияния на уровень тестостерона ($8,6 \pm 4,5$ мкг/л против $13,5 \pm 7,1$ мкг/л). Прием бусерелина увеличил

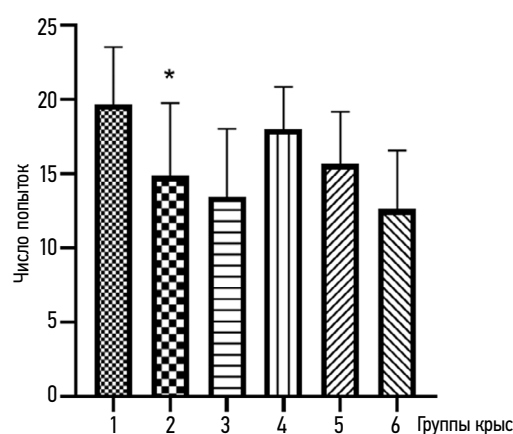


Рис. 3. Число попыток достичь самки в тесте appetentного поведения: по оси ординат — число попыток, по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривнутрино; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 3. Number of attempts to reach the female in the appetitive behavior test. The ordinate and abscissa axes show the number of attempts and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + busserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ to control

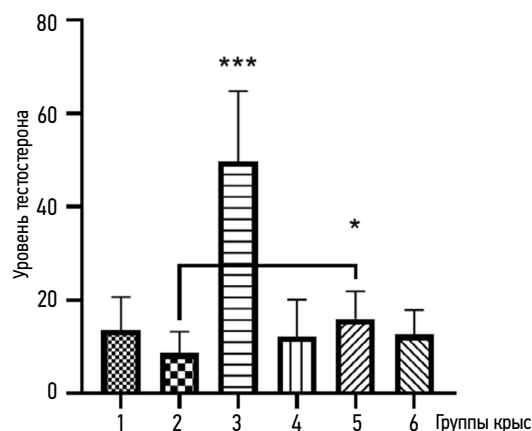


Рис. 5. Уровень тестостерона в сыворотке крови крыс: по оси ординат — уровень тестостерона (мкг/л), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривнутрино; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ между 2-й и 5-й группами, *** $p < 0,01$ ко всем группам, кроме 3-й

Fig. 5. Level of testosterone in the blood serum of rats. The ordinate and abscissa axes present the testosterone level ($\mu\text{g/L}$) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + busserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ between the second and fifth groups, *** $p < 0.01$ to all groups except for the third group

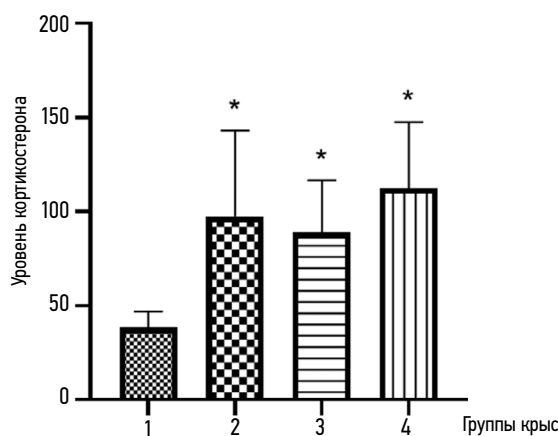


Рис. 6. Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс: по оси ординат — уровень кортикостерона (мкг/л), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 6. Level of corticosterone in the blood serum of rats. The ordinate and abscissa axes present the level of corticosterone ($\mu\text{g/L}$) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + busserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally. * $p < 0.05$ to control

концентрацию тестостерона приблизительно в 5 раз, до $49,7 \pm 15$ мкг/л ($p < 0,01$). Интраназальное введение кисспептина ($12,2 \pm 7,8$ мкг/л) и йохимбина ($12,5 \pm 5,3$ мкг/л) не повлияло на уровень тестостерона. Внутривбрюшинное введение кисспептина повышало уровень тестостерона по отношению к стрессированным ($16 \pm 5,8$ мкг/л против $8,6 \pm 4,5$ мкг/л; $p < 0,05$), но не по отношению к интактным животным (рис. 5). Вызванный хищником стресс значительно повышал уровень кортикостерона ($97,5 \pm 45,6$ мкг/л против $38,4 \pm 8,5$ мкг/л; $p < 0,05$). Ни бусерелин ($89,0 \pm 27,8$ мкг/л), ни интраназальное введение кисспептина ($112,4 \pm 35,8$ мкг/л) не повлияли на уровень кортикостерона у стрессированных животных (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование показывает, что стресс, вызванный хищником, влияет на половую мотивацию и уровень кортикостерона у самцов крыс, но не влияет на выработку половых стероидов. Гормональные и нейронные системы, активируемые при нормальном половом влечении и поведении и при ПТСР, очень похожи. Сексуальные стимулы активируют симпатическую нервную систему, увеличивая потребление кислорода и усиливая циркуляцию крови. Однако для здоровой половой функции необходим оптимальный баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой [3, 10]. В случае симпатической гиперактивации половая функция может быть нарушена. Уменьшение времени, проведенного рядом с самкой, у крыс, которым вводили йохимбин, можно рассматривать как разрушительное действие симпатической нервной системы в модели ПТСР [11]. Роль ГНС в реализации половой функции противоречива [12–14]. Умеренные уровни

кортизола могут соответствовать половому возбуждению. Напротив, высокие или низкие уровни могут действовать угнетающе. Мужчины с психогенной эректильной дисфункцией также демонстрируют высокий уровень кортизола и тревожность [14]. В нашем исследовании показано повышение уровня кортикостерона у крыс в модели ПТСР. Ни одно из использованных веществ не влияло на уровень кортикостерона в сыворотке крови. Кисспептиновые нейроны в дугообразном ядре активируют нейроны, продуцирующие гонадолиберин в гипоталамусе и его секрецию [4, 6, 15]. Воздействие стрессовых стимулов в раннем возрасте нарушает сроки полового созревания и снижает уровень мРНК Kiss1 в медиальной преоптической области (mPOA) у пубертатных крыс [5]. Постеродорсальная медиальная область миндалины, где были обнаружены нейроны, реагирующие на кисспептин, ассоциирована с реакциями на феромоны, что позволяет предполагать, возможную роль кисспептина в регуляции полового поведения [5, 6, 16, 17]. Как в настоящем исследовании, так и ранее мы поддерживаем идею стероидно-независимого механизма эффектов кисспептина [18]. Мы показали, что интраназальное введение кисспептина-10 вызывает формирование условной реакции предпочтения места у крыс [19]. Это позволяет предположить, что кисспептин-10 способен вызывать активацию системы вознаграждения или областей мозга, ассоциированных с ней, что приводит к формированию эмоционально положительного состояния у животного. Низкие дозы бусерелина ацетата могут вызывать преходящее повышение уровня тестостерона и могут быть полезны для стимуляции либидо у некоторых млекопитающих [12]. В данном исследовании, как и ранее, нам не удалось продемонстрировать этот эффект у крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый стресс, вызванный хищником, как животная модель ПТСР значительно снижает некоторые компоненты половой мотивации у самцов крыс и повышает уровень кортикостерона в сыворотке крови. Как интраназальное, так и системное введение кисспептина-10 повышает половую мотивацию у самцов крыс после хронического стресса. Бусерелин оказывает значительное влияние на секрецию тестостерона, но слабо влияет на половую мотивацию. Системное введение кисспептина частично восстанавливает выработку тестостерона у крыс в модели ПТСР. Йохимбин не влияет на гормональный уровень и оказывает дезорганизирующее воздействие на половую мотивацию в модели ПТСР у крыс. Ни один из использованных гормональных и негормональных регуляторов не оказал влияния на уровень кортикостерона. Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие стресса, вызванного хищником, больше влияет на половую мотивацию и ГНС, чем на продукцию половых гормонов. Это создает предпосылки для поиска новых механизмов, лежащих в основе регуляции репродуктивного поведения и влияния стрессовых факторов на его реализацию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.А. Лебедев, С.Г. Цикунов — написание статьи, анализ данных; И.Ю. Тиссен, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

Этический комитет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол № 6 от 14.06.2022.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.A. Lebedev, S.G. Tsikunov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; I.Yu. Tissen, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 “Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders”.

Local ethic committee. Approved 14.06.2022, protocol No. 6 by Institute of Experimental Medicine ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kaplan P.M. Post-traumatic stress syndrome and sexual dysfunction // *J Sex Marital Ther.* 1989. Vol. 15, No. 1. P. 74–77. DOI: 10.1080/00926238908412849
- Hawley W.R., Grissom E.M., Belkin M.N., et al. Decreased sexual motivation and heightened anxiety in male Long-Evans rats are correlated with the memory for a traumatic event // *Arch Sex Behav.* 2013. Vol. 42, No. 4. P. 659–668. DOI: 10.1007/s10508-012-0017-5
- Yehuda R., Lehrner A., Rosenbaum T.Y. PTSD and sexual dysfunction in men and women // *J Sex Med.* 2015. Vol. 12, No. 5. P. 1107–1119. DOI: 10.1111/jsm.12856
- Harter C.J.L., Kavanagh G.S., Smith J.T. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism // *J Endocrinol.* 2018. Vol. 238, No. 3. P. 173–183. DOI: 10.1530/JOE-18-0108
- Trevisan C.M., Montagna E., de Oliveira R., et al. Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction // *Cell Physiol Biochem.* 2018. Vol. 49, No. 4. P. 1259–1276. DOI: 10.1159/000493406
- Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G., et al. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice // *J Neuroendocrinol.* 2018. Vol. 30, No. 3. ID e12572. DOI: 10.1111/jne.12572
- Mills E.G., O’Byrne K.T., Comninou A.N. Kisspeptin as a behavioral hormone // *Semin Reprod Med.* 2019. Vol. 37, No. 2. P. 56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
- Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н., и др. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. Т. 14, № 4. С. 32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41
- Bai Y., Li Y., Lv Y., et al. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal // *Front Behav Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 23. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00023
- Ågmo A., Laan E. Sexual incentive motivation, sexual behavior, and general arousal: Do rats and humans tell the same story? // *Neurosci Biobehav Rev.* 2022. Vol. 135. ID 104595. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104595
- Southwick S.M., Morgan C.A. III, Charney D.S., High J.R. Yohimbine use in a natural setting: Effects on posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatry.* 1999. Vol. 46, No. 3. P. 442–444. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00107-9
- Barlow D.H., Sakheim D.K., Beck J.G. Anxiety increases sexual arousal // *J Abnorm Psychol.* 1983. Vol. 92, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1037/0021-843X.92.1.49
- Evuarherhe O., Leggett J.D., Waite E.J., et al. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat // *J Physiol.* 2009. Vol. 15, No. 587-12. P. 2977–2985. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.168393
- Hamilton L.D., Rellini A.H., Meston C.M. Cortisol, sexual arousal, and affect in response to sexual stimuli // *J Sex Med.* 2008. Vol. 5, No. 9. P. 2111–2118. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00922.x
- Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C., et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms // *Physiol Rev.* 2012. Vol. 92, No. 3. P. 1235–1236. DOI: 10.1152/physrev.00037.2010
- Hellier V., Brock O., Bakker J. The role of kisspeptin in sexual behavior // *Semin Reprod Med.* 2019. Vol. 37, No. 2. P. 84–92. DOI: 10.1055/s-0039-3400992
- Stephens S.B., Kauffman A.S. Regulation and possible functions of kisspeptin in the medial amygdala // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017. Vol. 8. ID 191. DOI: 10.3389/fendo.2017.00191
- Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R., et al. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats // *Georgian Med News.* 2022. No. 323. P. 122–125.
- Тиссен И.Ю., Чепик П.А., Лебедев А.А., и др. Условная реакция предпочтения места kisspeptin-10 // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2021. Т. 19, № 1. С. 47–53. DOI: 10.17816/RCF19147-53
- Sieme H., Troedsson M.H., Weinrich S., Klug E. Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season // *Theriogenology.* 2004. Vol. 61, No. 1. P. 159–171. DOI: 10.1016/s0093-691x(03)00205-x

REFERENCES

1. Kaplan PM. Post-traumatic stress syndrome and sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther.* 1989;15(1):74–77. DOI: 10.1080/00926238908412849
2. Hawley WR, Grissom EM, Belkin MN, et al. Decreased sexual motivation and heightened anxiety in male Long-Evans rats are correlated with the memory for a traumatic event. *Arch Sex Behav.* 2013;42(4):659–668. DOI: 10.1007/s10508-012-0017-5
3. Yehuda R, Lehrner A, Rosenbaum TY. PTSD and sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med.* 2015;12(5):1107–1119. DOI: 10.1111/jsm.12856
4. Harter CJL, Kavanagh GS, Smith JT. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *J Endocrinol.* 2018;238(3):173–183. DOI: 10.1530/JOE-18-0108
5. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, et al. Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(4):1259–1276. DOI: 10.1159/000493406
6. Adekunbi DA, Li XF, Lass G, et al. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(3):e12572. DOI: 10.1111/jne.12572
7. Mills EG, O'Byrne KT, Comminos AN. Kisspeptin as a behavioral hormone. *Semin Reprod Med.* 2019;37(2):56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
8. Tsikunov SG, Pshenichnaya AG, Klyueva NN, et al. Vital stress causes long-lasting behavioral disorders and lipid metabolism deviations in female rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2016;14(4):32–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14432-41
9. Bai Y, Li Y, Lv Y, et al. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:23. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00023
10. Ågmo A, Laan E. Sexual incentive motivation, sexual behavior, and general arousal: Do rats and humans tell the same story? *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;135:104595. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104595
11. Southwick SM, Morgan CA III, Charney DS, High JR. Yohimbine use in a natural setting: Effects on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46(3):442–444. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00107-9
12. Barlow DH, Sakheim DK, Beck JG. Anxiety increases sexual arousal. *J Abnorm Psychol.* 1983;92(1):49–54. DOI: 10.1037/0021-843X.92.1.49
13. Evuarherhe O, Leggett JD, Waite EJ, et al. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. *J Physiol.* 2009;15(587-12):2977–2985. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.168393
14. Hamilton LD, Rellini AH, Meston CM. Cortisol, sexual arousal, and affect in response to sexual stimuli. *J Sex Med.* 2008;5(9):2111–2118. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00922.x
15. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1235–1236. DOI: 10.1152/physrev.00037.2010
16. Hellier V, Brock O, Bakker J. The role of kisspeptin in sexual behavior. *Semin Reprod Med.* 2019;37(2):84–92. DOI: 10.1055/s-0039-3400992
17. Stephens SB, Kauffman AS. Regulation and possible functions of kisspeptin in the medial amygdala. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:191. DOI: 10.3389/fendo.2017.00191
18. Tissen I, Magarramova L, Badrutdinov R, et al. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats. *Georgian Med News.* 2022;(323):122–125.
19. Tissen IY, Chepik PA, Lebedev AA, et al. Conditioned place preference of kisspeptin-10. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(1):47–53. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF19147-53
20. Sieme H, Troedsson MH, Weinrich S, Klug E. Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season. *Theriogenology.* 2004;61(1):159–171. DOI: 10.1016/s0093-691x(03)00205-x

ОБ АВТОРАХ

***Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; адрес: ул. Акад. Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Илья Юрьевич Тиссен, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; e-mail: iljatis@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией; ORCID: 0000-0003-0297-0425; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med., Pharmacology), professor and head, SV Anichkov DepT of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; address: 12, Acad Pavlov str, Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Ilja Yu. Tissen, Cand. Sci. (Biol., Pharmacology), senior researcher; e-mail: iljatis@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), head of the laboratory; ORCID: 0000-0003-0297-0425; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Sergey G. Tsikunov, Dr. Sci. (Med), professor, head of the laboratory; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author