

УДК 616-092

Кисспептин 10 уменьшает проявление половой дисфункции у крыс в моделях острого психогенного стресса

Перова А.П.¹, Гольц В.А.², Лебедев А.А.², Бычков Е.Р.^{1,2}, Безнин Г.В.², Косякова Г.П.^{2,3}, Шабанов П.Д.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский Государственный Университет»

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Цель исследования заключалась в определении влияния кисспептина 10 на уровень гормонов в крови крыс после стрессорного воздействия.

Материалы и методы. Были созданы модели рестрикционного и витального стрессов для самцов крыс линии Вистар. Измерялась концентрация гормонов плазмы крови (лютеинизирующего гормона, тестостерона, кортико-стерона) после различных типов стресса методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Введение кисспептина 10 повышает концентрацию лютеинизирующего гормона после разных видов стресса, как при интраназальном, так и при внутривенном введении, тогда как концентрация тестостерона повышается лишь при рестрикционном стрессе и системном введении препарата. Концентрация кортико-стерона значительно снижается при витальном стрессе и системном введении препарата.

Заключение. Данные исследования указывают на то, что кисспептин 10 действует преимущественно центрально на структуры мозга, участвующие в реализации половой функции, независимо от регуляции половых стероидов механизмом, а также имеет стресс-лимитирующий эффект в модели психологического стресса. Изменение данных показателей уменьшает проявление компонентов полового поведения крыс.

Ключевые слова: кисспептин 10; витальный стресс; рестрикционный стресс; половое поведение.

Для цитирования: Перова А.П., Гольц В.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Безнин Г.В., Косякова Г.П., Шабанов П.Д. Кисспептин 10 уменьшает проявление половой дисфункции у крыс в моделях острого психогенного стресса. *Патогенез*. 2024; 22(2): 76-80.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.76-80

Для корреспонденции: Перова Анастасия Павловна, e-mail: alpacaamr@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (2022-2025 гг.). «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС», шифр FGWG-2022-000

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.05.2024.

Kisspeptin 10 reduces the manifestation of sexual dysfunction in rat models of acute psychogenic stress

Perova A.P.¹, Golts V.A.², Lebedev A.A.², Bychkov E.R.^{1,2}, Beznin G.V.², Kosyakova G.P.^{2,3}, Shabanov P.D.²

¹ St. Petersburg State University

Universitetskaya Naberezhnaya 7–9, St. Petersburg 199034, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine

Academika Pavlova Str. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University

Litovskaya Str. 2, St. Petersburg 194100, Russian Federation

The aim of the study was to determine the biochemical indicators of hormone levels in the plasma of male rats after stress before and after the administration of kisspeptin 10.

Materials and Methods: Models of restrictive and vital stress were created for male rats of the Wistar line. The concentration of plasma hormones (luteinizing hormone, testosterone and corticosterone) was measured after different types of stress using the competitive ELISA.

Results: The administration of kisspeptin 10 increases the concentration of luteinizing hormone after different types of stress, both in intranasal and intraperitoneal administration, whereas the concentration of testosterone increases only in restrictive stress and systemic administration of the drug. The concentration of corticosterone significantly decreases in vital stress and systemic administration of the drug.

Conclusion: The results of the study suggest that kisspeptin-10 acts primarily centrally on brain structures involved in the realization of sexual function, independent of the regulation of sex steroids mechanism, and also has a stress-limiting effect in the model of psychological stress. The change in these indicators reduces the manifestation of sexual components of behavior in rats.

Keywords: kisspeptin 10; vital stress; restrictive stress; sexual behavior.

For citation: Perova A.P., Golts V.A., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Beznin G.V., Kosyakova G.P., Shabanov P.D. [Kisspeptin 10 reduces the manifestation of sexual dysfunction in rat models of acute psychogenic stress]. 2024; 22(2): 76-80. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.76-80

For correspondence: Perova Anastasiya Pavlovna, e-mail: alpacamr@gmail.com

Funding. The work was performed within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia (2022-2025). "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors", code FGWG-2022-000

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

Received: 30.05.2024.

Введение

Стрессогенные факторы внешней среды вызывают дисбаланс нейромедиаторов, что приводит к нарушению поведенческих реакций организма. Одним из последствий стрессового воздействия является нарушение полового поведения, выражающееся в физиологическом и гормональном дисбалансе [1]. В последние десятилетия огромное внимание уделяется изучению нейропептидов. Данная тенденция обусловлена как широким спектром действия, так и естественным происхождением исследуемых препаратов. Кисспептин — эндогенный нейропептид, который выполняет важные физиологические функции организма, такие как регуляция гомеостаза, фертильности, аппетита, полового созревания, и, согласно современным данным, принимает участие в снижении тревожных состояний [2]. В настоящее время в научной литературе недостаточно данных о влиянии кисспептина на животных в условиях стресса, что определило цель нашего исследования.

Цель заключалась в определении влияния кисспептина 10 на уровень гормонов в крови крыс после стрессорного воздействия.

Материалы и методы исследования

В работе было использовано 42 копулятивно-нативных самца крыс линии Вистар в репродуктивном возрасте (90-100 дней). Животных разделили на 7 групп по 6 особей.

Итоговое распределение на группы было следующим: интактный контроль (инт.), рестрикционный хронический стресс без введения препарата (конт., РС), рестрикционный стресс + кисспептин 10 интраназально (ИН введ., РС), рестрикционный стресс + кисспептин 10 внутрибрюшинно (ВБ введ., РС), витальный стресс без введения препарата (конт., ВС), витальный стресс + кисспептин 10 интраназально (ИН введ., ВС), витальный стресс + кисспептин 10 внутрибрюшинно (ВБ введ., ВС).

Кисспептин 10 (НИИ ОЧБ) вводили интраназально в дозировке 1 мг/мл (20 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю), и внутрибрюшинно в дозировке 1 мг/кг в объеме 0,5 мл.

Животные проходили тренировку полового поведения с рецептивными самками в течение 15 мин в день на протяжении двух недель. Параллельно с трениров-

кой крыс-самцов подвергали рестрикционному и витальному стрессу соответственно группам.

Рестрикционный стресс производился по методике [3], согласно которой животное обездвигивали в индивидуальном пенале в течение 6 часов на протяжении 5 дней, в течение которых каждый день вводился препарат. В последний день производили тотальный забор крови.

Витальный стресс производился по методике [4], согласно которой животных помещали к тигровому питомцу для создания острой психотравмы. Самцы крыс подвергались психотравме на протяжении 7 дней, на 9-й день животные стали получать кисспептин 10 в течение 5 дней. На 13-й день после последнего введения производили тотальный забор крови.

В плазме крови определяли концентрацию гормонов (лютеинизирующего гормона, тестостерона, кортикостерона) методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА).

Оценка статистической достоверности проводилась с помощью программы GraphPad Prism 10. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро — Уилка. Для сравнения групп использовались однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc анализом групп по Tukey и по критерию Dunnett для сравнения групп с контролем. Данные представлены в виде блочных диаграмм с ограничителями выбросов по Tukey. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) была достоверно ниже при воздействии как рестрикционного, так и витального стресса в 2,55 ($p < 0,001$) и 1,96 ($p = 0,002$) раз соответственно. В группах с рестрикционным стрессом и введением кисспептина 10, уровень ЛГ был достоверно выше по сравнению с контролем как при интраназальном (в 1,42 раза ($p = 0,024$)), так и при внутрибрюшинном (в 1,62 ($p < 0,001$)) введении.

В группах с витальным стрессом внутрибрюшинное и интраназальное введение препарата показало достоверное увеличение уровня ЛГ в 1,7 и 1,56 раз по сравнению с контролем соответственно, при этом в группе с внутрибрюшинным введением количество ЛГ было

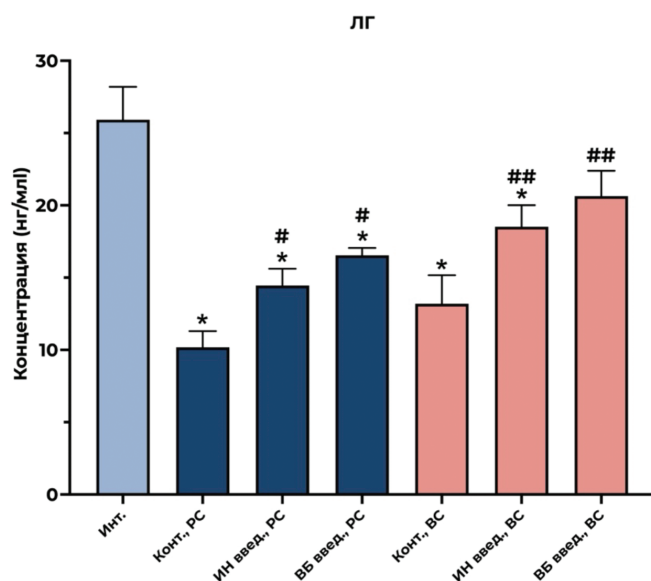


Рис. 1. Концентрации ЛГ в крови животных разных групп. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: * – $p < 0,010$ относительно интактного контроля; # – $p < 0,001$, ## – $p < 0,050$ относительно контроля без препарата.

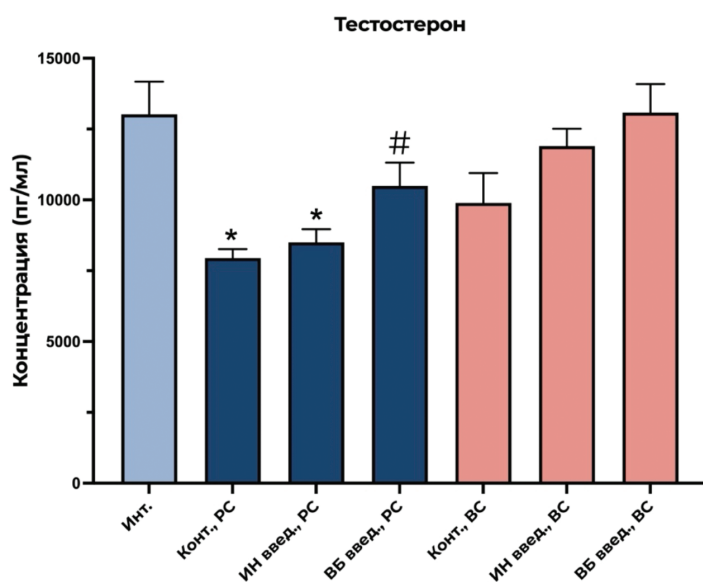


Рис. 2. Концентрации тестостерона в крови животных разных групп. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: * – $p < 0,002$ относительно интактного контроля; # – $p < 0,050$ относительно контроля без препарата.

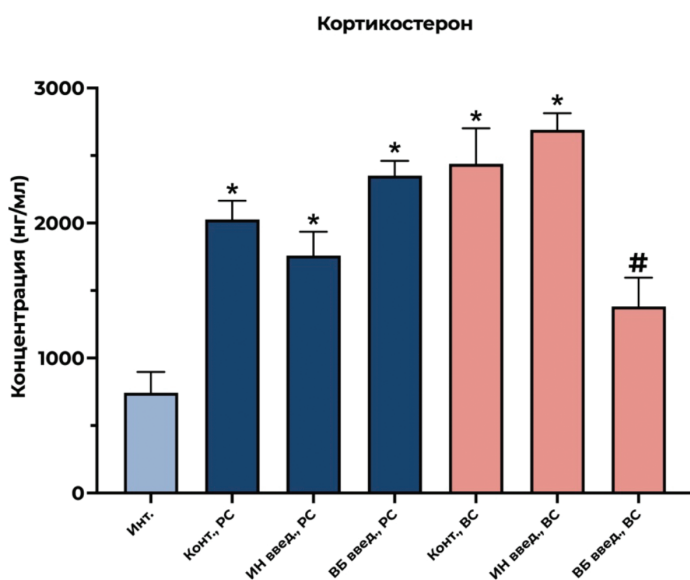


Рис. 3. Концентрации кортикостерона в крови животных разных групп. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: * – $p < 0,001$ относительно интактного контроля; # – $p < 0,010$ относительно контроля без препарата.

не только достоверно выше контроля, но и не показало достоверных отличий от интактного контроля ($p = 0,056$) (рис. 1).

Концентрация тестостерона была достоверно ниже при воздействии рестрикционного стресса в 1,63 раз ($p < 0,001$), тогда как при витальном стрессе нет достоверно значимых различий и наблюдается лишь тенденция к снижению. Введение кисспептина 10 внутривнутрибрюшинно, но не интраназально повышало концентрацию тестостерона в 1,63 раза по сравнению с контролем ($p = 0,012$) в группах с рестрикционным стрессом (рис. 2). Введение кисспептина 10, как интраназально, так и внутривнутрибрюшинно при витальном стрессе значимо не влияло на концентрации тестостерона.

Концентрация кортикостерона в плазме самцов крыс была достоверно выше у стрессированных животных по сравнению с интактными как при рестрикционном в 2,72 раза ($p < 0,001$), так и при витальном стрессе в 3,28 раз ($p < 0,001$). При этом, при внутривнутрибрюшинном введении кисспептина 10 в группе с витальным стрессом наблюдался достоверно более низкий уровень кортикостерона по сравнению с контролем в 1,76 раза ($p = 0,011$) (рис. 3).

Обсуждение

Ранее нами было показано, что после действия витального стресса наблюдались половые дисфункции, проявлявшиеся в нарушении полового поведения и уровня половых гормонов [4], что было подтверждено в настоящих исследованиях. Кроме того, ранее нами было показано независимое от тестостерона действие кисспептина, что также подтвердилось в настоящих исследованиях [5]. Впервые была проведена оценка действия кисспептина 10 после рестрикционного стресса. Настоящие исследования показывают, что кисспептин 10 действует центрально на структуры мозга, участвующие в реализации половой функции, и подтверждают идею существования независимого от регуляции половых стероидов механизма действия кисспептина 10. Кроме того, в исследованиях была показана динамика более сильного снижения уровня половых гормонов при рестрикционном стрессе, чем при витальном стрессе. Данные исследования также показывают снижение уровня кортикостерона при внутривнутрибрюшинном введении кисспептина 10 после эмоционального стресса, что говорит о стресс-лимитирующих эффектах кисспептина, присутствующих у крыс.

Заключение

Острый стресс, как рестрикционный, так и витальный, значительно снижает проявление компонентов полового поведения, что отражается в изменениях как поведенческих особенностей, так и гормональных показателей. В данном исследовании впервые была продемонстрирована модель рестрикционного стресса как альтернатива модели витального стресса, а также показана перспектива применения препарата кисспептина 10 для лечения половых дисфункций.

Авторский вклад: равный вклад авторов

Список литературы

1. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 67: 102288. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102288
2. Iwasa T., Matsuzaki T., Yano K., Mayila Y., Irahara M. The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders. *Endocr. J.* 2018; 65(2): 133–140. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0026
3. Логинов П.В., Николаев А.А. Функциональное состояние репродуктивного аппарата самцов белых крыс в условиях иммобилизационного стресса. *Фундаментальные исследования.* 2014; 9–10: 2213–2217.
4. 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; 14(4): 237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>
5. Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R., Takeeva Z., Proshin S., Shabanov P. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats. *Georgian Med. News.* 2022; 323: 122–125.

References

1. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 67: 102288. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102288
2. Iwasa T., Matsuzaki T., Yano K., Mayila Y., Irahara M. The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders. *Endocr. J.* 2018; 65(2): 133–140. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0026
3. Loginov P.V., Nikolaev A.A. [Functional state of reproductive system in white male rats under conditions of immobilization stress]. *Fundamental'nyye issledovaniya [Basic Research]*. 2014; 9–10: 2213–2217. (in Russian)
4. Tissen I.Yu., Lebedev A.A., Tsikunov S.G., Shabanov P.D. Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya [Psychopharmacology and Biological Narcology]*. 2023; 14(4): 237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033> (in Russian)
5. Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R., Takeeva Z., Proshin S., Shabanov P. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats. *Georgian Med. News.* 2022; 323: 122–125.

Сведения об авторах:

Перова Анастасия Павловна — студентка медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»; <https://orcid.org/0009-0003-2548-8647>

Гольц Владанка Александровна — младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии имени Академика РАМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0009-0001-2716-318X>

Лебедев Андрей Андреевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии имени Академика РАМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>

Бычков Евгений Рудольфович — доктор медицинских наук, доцент кафедры морфологии медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»; заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии имени Академика РАМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

Безнин Глеб Владимирович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории психофизиологии эмоций Физиологического отдела имени И.П. Павлова, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0001-5730-4265>

Косякова Галина Павловна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии имени Академика РАМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-7211-7839>

Шабанов Петр Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии имени Академика РАМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>