

УДК 612.8.04

DOI 10.34014/2227-1848-2024-4-157-168

## СОПРЯЖЕННОЕ ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА И ТЕСТОСТЕРОНА НА АДАПТАЦИОННУЮ СТРАТЕГИЮ ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ «ОТКРЫТОГО ПОЛЯ»

И.В. Червова, И.И. Шахматов, Ю.А. Бондарчук, П.С. Маршалкина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

*Цель.* Изучение сопряженного влияния кортизола и тестостерона на адаптацию животных в условиях «открытого поля» с учетом их конституциональных особенностей.

*Материалы и методы.* Изучена энтропия поведения 20 взрослых крыс-самцов линии «Вистар». Энтропия поведения рассчитывается с помощью специальной формулы на основе показателя, фиксируемого в ходе тестирования по методике И.Ю. Забродина, позволяющей оценить вероятностное присутствие тех или иных поведенческих актов, включаемых животным в поведенческий арсенал исходя из индивидуальной копинг-стратегии. В опыте осуществлялась регистрация актов дефекации и уринации, определяемых многими исследователями как внешнее проявление эмоционального напряжения. По завершении эксперимента был произведен забор крови в целях оценки концентрации кортизола и тестостерона, которая осуществлялась иммуноферментным методом на анализаторе Immelite DPS Cirrus Inc. Для количественной характеристики согласованности показателей был применен корреляционный анализ.

*Результаты.* В ходе эксперимента определена конституционально заданная характеристика – энтропия поведения крыс. Комплексный характер адаптации в стрессовой обстановке проявляется через применение животными различных копинг-стратегий. Адаптация сопровождается напряжением эндокринной системы, различной интенсивностью проявления ряда вегетативных реакций. Кортизол принимает участие в развитии стрессовых реакций, вызывая повышение концентрации глюкозы в крови, определяя стратегию адаптации организма к стрессогенным условиям. Тестостерон, являясь антагонистом кортизола, понижает эффективность его действия, выступает в роли одного из компонентов стресс-лимитирующей системы.

*Выводы.* Концентрация кортизола взаимосвязана с проявлением отдельных поведенческих актов, которые характерны для двух разных копинг-стратегий – ограниченного применения поведенческих актов (низкий показатель энтропии поведения) и, напротив, активной перцепции при сохранении общей стратегии поисковой активности (высокий показатель энтропии поведения). Функциональный антагонизм кортизола и тестостерона на фоне вариативного рецепторного связывания дает возможность рассматривать соотношение этих гормонов как маркер эустресса.

**Ключевые слова:** открытое поле, адаптация, кортизол, тестостерон, поведение, поведенческие акты, дефекация, уринация, гормоны, эустресс.

**Введение.** Стрессогенные условия предполагают реактивное проявление комплекса поведенческих и вегетативных реакций, лежащих в основе адаптации к изменениям среды. Особенности проявления адаптации обусловлены конституциональными характеристиками организма и результатом эпигенетических процессов.

Напряжение эндокринной системы сопровождается сложным поведенческим сценарием, являясь и причиной, и маркером возникающих психоэмоциональных состояний.

Антагонизм кортизола и тестостерона основан на факте ингибирования анаболического действия тестостерона выделением кортизола в кровь и его воздействию на клетку мишени через специфические клеточные рецепторы [1].

«Открытое поле» является инструментом, позволяющим в искусственных условиях воспроизвести тревожное эмоциональное состояние (спровоцированное подобное тревоге поведение), используя освещение, замкнутое

пространство и изоляцию животного от привычной обстановки содержания [2].

**Цель исследования.** Изучение сопряженного влияния кортизола и тестостерона на адаптацию животных в условиях «открытого поля» с учетом их конституциональных особенностей.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на 20 взрослых крысах-самцах линии «Вистар», поведение которых изучали, фиксируя поведенческие акты и позы. Динамика поведенческой адаптации оценивалась ежедневно в утреннее время в течение 5 дней, экспериментальная сессия длилась 5 мин. Регистрация и обсчет данных проводились в соответствии с методикой И.Ю. Забродина [3] по формуле энтропии поведения:

$$H = -\sum P_i \log_2 P_i - \sum P_{ij} \log_2 P_{ij} - \sum P_{ijk} \log_2 P_{ijk}$$

где  $H$  – показатель энтропии,  $P_i$  – вероятность появления  $i$ -го поведенческого акта;  $P_{ij}$  – вероятность появления  $i$ -го поведенческого акта за

$j$ -м состоянием;  $P_{ijk}$  – вероятность следования трех поведенческих актов друг за другом.

Вероятность следования поведенческих актов «движение животного по замкнутому периметру поля», «обнюхивание», «вертикальная стойка», «груминг», «неподвижность», «движение на месте», «норковый рефлекс», «вертикальная стойка на стенку» составляла основу для создания индивидуального поведенческого профиля животного. В полученном массиве выделяли минимальное и максимальное значение энтропии поведения. Интервал от минимального показателя энтропии до максимального делили на три части. Животные, имевшие высокие значения энтропии, попадали в 1-ю группу (8 высокоэнтропийных животных), низкие значения показателя – в 3-ю (6 низкоэнтропийных животных), остальные – во 2-ю (6 животных), где средние значения показателя энтропии составляли 1,16133 (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

### Энтропия поведения крыс в открытом поле в течение экспериментальной серии

#### Behavioral entropy in rats in the open field in experiments

Группа Group	1-я группа, n=8 Group 1, n=8	2-я группа, n=6 Group 2, n=6	3-я группа, n=6 Group 3, n=6
Показатель энтропии (H) Entropy index (H)	1,256±0,0709	1,16133±0,06426	0,85617±0,16369
Значение p при $\alpha=0,05$ p ( $\alpha=0.05$ )	p<0,001	p<0,001	p<0,001

По количеству актов дефекации и урикации оценивали эмоциональность животных. Интенсивность проявления тревожности, сопровождающейся вегетативным напряжением, выраженность которого имеет достоверные отличия у животных с разными показателями энтропии поведения, определяли по уровню кортизола и тестостерона в крови иммуноферментным методом на анализаторе Immulite (DPS Cirrus Inc., США) [4, 5].

Исследования проводились в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, утвержденной Всемирной медицинской ассоциацией в 1964 г.

**Результаты.** В сыворотке крови показана вариабельность концентраций кортизола и тестостерона у особей всей экспериментальной группы – уровень кортизола составил  $67,33 \pm 33,32$  нМ/л, тестостерона –  $38,44 \pm 10,67$  нМ/л ( $V=49\%$  и  $V=27\%$  соответственно). Выявлены коррелятивные отношения между содержанием кортизола и энтропией поведения как показателем меры неупорядоченности разнообразных форм проявления поведенческой адаптации в «открытом поле» (ОП) ( $r=-0,319$ ). Безусловно, это подтверждает суждение о том, что энтропия поведения дает возможность определять копинг-стратегию животного в условиях обстановочной неопределенности.

Либо животное активно осваивает пространство, проявляя поисковое поведение, либо оно эмоционально переживает стресс, сопровождаемый тревожностью и соответствующим напряжением гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси (ГГН-контура). Насколько будет проявлена активация ГГН-контура в ответ на стрессорный фактор – характеристика, слабо соотносящаяся с конституциональными особенностями высшей нервной деятельности. Очевидно, активация ГГН-контура прово-

цирует комплекс адаптационных перестроек, в котором поведение и содержание гормонов являются не причиной, а следствием воспроизводимых эффекторных влияний ЦНС. Вместе с тем эмоциональное напряжение можно рассматривать не только через высокий уровень кортизола, но и через присутствие тех или иных сочетаний поведенческих актов в «открытом поле». Так, обнаружена взаимосвязь концентрации кортизола с отдельными поведенческими актами (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Связь концентрации свободного кортизола в крови с поведенческими актами у крыс

**Correlation between free cortisol concentration in blood and rat behaviour**

Поведенческий акт Behaviour act	Обнюхивание Sniffing	Вертикальная стойка Upright posture	Неподвижность Immobility	Движение на месте Movement on the spot	Норковый рефлекс Hole-board test	Вертикальная стойка на стенку Upright posture on the wall
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=-0,060^*$	$r=-0,036^*$	$r=-0,166^*$	$r=-0,099^*$	$r=-0,143^*$	$r=-0,581^{**}$

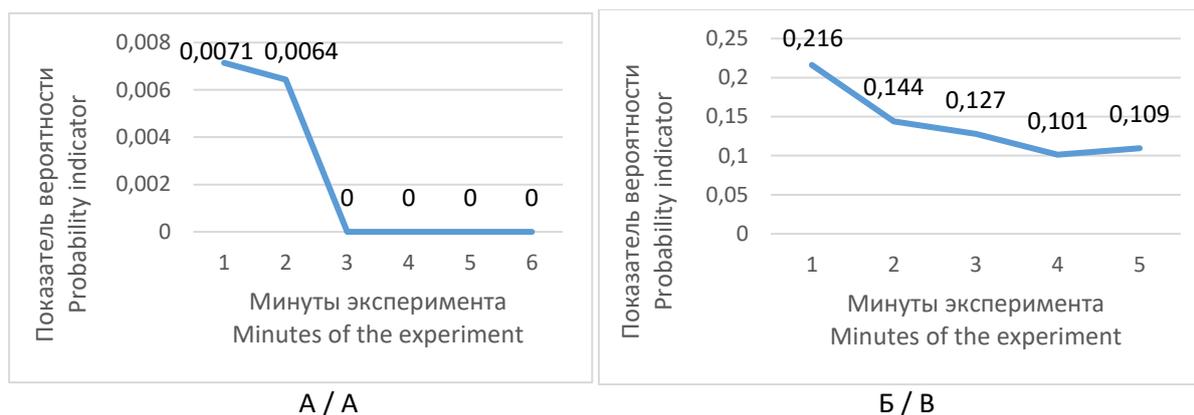
**Примечание.** \* –  $p<0,005$ , \*\* –  $p<0,001$ .

**Note.** \* –  $p<0.005$ , \*\* –  $p<0.001$ .

«Вертикальная стойка на стенку» – поведенческий акт, определяющий готовность животного сменить плоскость перемещения для оглядывания или преодоления препятствия «открытого поля», иными словами, это состояние готовности к смене условий вопреки стратегиям утаивания, замирания. Чем выше уровень кортизола, тем ниже показатель вероятности проявления акта «вертикальная стойка на стенку». Переход животного в иную плоскость (вниз – «норковый рефлекс» или вверх – «вертикальная стойка на стенку») является стратегией поисковой активности, характерной для низкортизоловых животных. По мнению ряда авторов, по

горизонтальной и вертикальной двигательной активности можно оценить ориентировочно-исследовательскую реакцию крыс [8–10]. Этот вывод подтверждается обратной взаимозависимостью содержания кортизола и проявления поведенческого акта «норковый рефлекс» (табл. 2).

Немаловажной характеристикой, показывающей наличие взаимосвязи стратегии адаптации к «открытому полю» и содержания кортизола, является динамика вероятностного проявления того или иного поведенческого акта (рис. 1). Высокортизоловые животные демонстрируют снижение вероятности проявления поведенческого акта «неподвижность» (рис. 1 А).



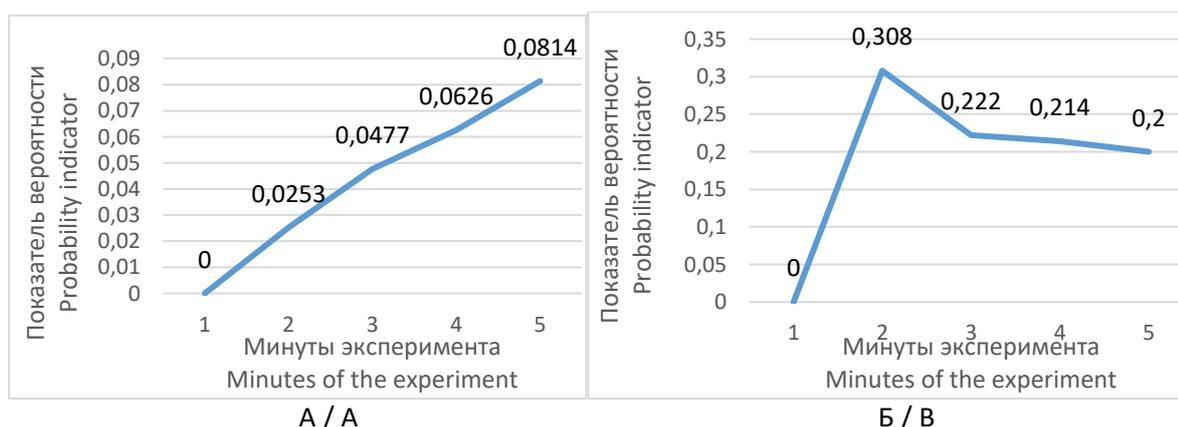
**Рис. 1.** Динамика вероятности актов «неподвижность» (А) и «вертикальная стойка на стенку» (Б) в течение экспериментальных серий у высококортизоловых крыс

**Fig. 1.** Probability dynamics of “Immobility” (A) and “Upright posture on the wall” (B) in high-cortisol rats in the experiments

Поведенческий акт «вертикальная стойка на стенку» является своеобразным проявлением активного поисково-ориентировочного поведения в «открытом поле». Изучение динамики данного поведенческого акта показало, что его частота у высококортизоловых животных незначительно снижается, однако остается достаточной в течение всей экспериментальной серии (рис. 1 Б).

Нарастающее присутствие поведенческого акта «неподвижность» характерно для

низкортизоловых животных, что может служить своеобразным внешним маркером адаптации данной группы животных к условиям ОП (рис. 2 А). Вероятность проявления поведенческого акта «вертикальная стойка» резко возрастает в начале опыта (на вторую минуту) и далее снижается (рис. 2 Б), что показывает неустойчивый характер его включения в поведенческий адаптивный сценарий низкортизоловых крыс.



**Рис. 2.** Динамика вероятности актов «неподвижность» (А) и «вертикальная стойка» (Б) в течение экспериментальных серий у низкортизоловых крыс

**Fig. 2.** Probability dynamics of “Immobility” (A) and “Upright posture” (B) in low-cortisol rats in experiments

Помимо взаимосвязи между содержанием кортизола и поведенческими актами, нами была выявлена корреляция уровней кортизола и тестостерона ( $r=-0,568$ ), что подкрепляет

утверждение об антагонистическом характере их влияния на клеточные и субклеточные процессы. Вместе с тем взаимосвязь концентрации свободного кортизола и количества актов

уринации и дефекации может свидетельствовать о сложном, комплексном и нелинейном

влиянии гормонов на работу желудочно-кишечного тракта и выделительной системы (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

**Связь концентрации свободного кортизола в крови с уровнем тестостерона в крови и количеством актов дефекации, уринации**

**Correlation between the concentration of free cortisol in blood and testosterone level in blood and defecation/urination rate**

Фактор Factor	Содержание тестостерона в крови крыс Testosterone level in rat blood	Количество актов уринации Urination rate	Количество актов дефекации Defecation rate
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=-0,568^{**}$	$r=0,219$	$r=0,143$

Примечание. \*\* –  $p<0,001$ .

Note. \*\* –  $p<0.001$

В ходе эксперимента была также показана корреляция уровня тестостерона в крови жи-

вотных и частоты проявления ряда поведенческих актов (табл. 4).

Таблица 4  
Table 4

**Связь концентрации тестостерона с вероятностью проявления поведенческих актов в ходе эксперимента**

**Correlation between testosterone level and behavioral probability in experiments**

Поведенческий акт Behaviour act	Обнюхивание Sniffing	Вертикальная стойка Upright posture	Груминг Grooming	Неподвижность Immobility	Движение на месте Movement on the spot	Норковый рефлекс Hole-board test	Вертикальная стойка на стенку Upright posture on the wall
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=0,551^{***}$	$r=0,483^{**}$	$r=-0,117$	$r=0,118$	$r=0,748^*$	$r=-0,394$	$r=0,649^{***}$

Примечание. \* –  $p<0,005$ , \*\* –  $p<0,001$ , \*\*\* –  $p<0,001$ .

Note. \* –  $p<0.005$ , \*\* –  $p<0.001$ , \*\*\* –  $p<0.001$ .

Между уровнем тестостерона и актом «обнюхивание» существует положительная корреляционная связь. Концепция поведенче-

ской детерминации объясняет это необходимостью перемежать поисковую и перцептивную активность. Низкортизоловые живот-

ные предпочитают поведенческие формы активного сбора информации извне активному и хаотичному исследованию ОП, сохраняют поисково-ориентировочную стратегию поведения, что указывает на тенденцию перехода к высокоэнтропийному поведению в ОП. Сложный характер взаимосвязей уровня тестостерона с другими поведенческими актами также является следствием того, что стрессовое состояние при наличии высокой концентрации тестостерона предполагает стратегию поисковой активности с упором на перцепцию: поведение носит характер поиска новых возможностей, условий для преодоления создавшейся стрессогенной ситуации.

Между содержанием тестостерона и энтропией имеется слабая связь ( $r=-0,161$ ), поскольку влияние гормона на структуру поведения животного опосредовано комплексом факторов и, скорее всего, не определяет напрямую меру упорядоченности. Тестостерон не только обуславливает поведенческую активность, он направляет ее, исходя из ярко выраженной стратегии исследования обстановки животным, преодоления им средовых обстоятельств. Кроме того, его связь с процес-

сами тканевого развития, в т.ч. нервной ткани, способствует последующему установлению межнейрональных связей, оказывая комплексное воздействие на поведение животного [11].

Противоположные взаимозависимости концентрации тестостерона и частоты урикации и дефекации (табл. 5) свидетельствуют о наличии различных комплексных механизмов регуляции указанных процессов. Колоректальные пропульсивные сокращения [12], активируемые при общем подъеме тонуса желудочно-кишечного тракта, вызывают повышенное выделение болюсов, поскольку животное, проявляя двигательную активность в ОП, нуждается в поступлении энергии. В акте дефекации при стрессе задействован гиппокамп, а эмоциональное напряжение и его связь с урикацией объясняются активацией миндаины, что проясняет значительные отличия характера взаимосвязи этих показателей и уровня тестостерона в крови [13, 14]. Гиппокамп влияет на актуализацию воспоминаний при неоднократном предъявлении стимула или информации, связанной с необходимостью ориентации в пространстве [15].

Таблица 5

Table 5

### Связь содержания тестостерона в крови с вегетативными показателями

#### Correlation between testosterone level in blood and vegetative indicators

Фактор Factor	Показатель урикации Urination rate	Показатель дефекации Defecation rate
Коэффициент корреляции Correlation coefficient	$r=-0,756^*$	$r=0,174$

**Примечание.** \* –  $p<0,001$ .

**Note.** \* –  $p<0.001$

В исследовании показана прямая связь уровня тестостерона с количеством актов дефекации и обратная – с количеством актов урикации. Это дополняет известное суждение о том, что оба показателя являются следствием эмоционального напряжения, которое имеет разную направленность.

**Обсуждение.** Исходя из концепции поведенческой детерминации адаптацию необходимо рассматривать как комплексный механизм. Животные, демонстрирующие разный характер копинг-стратегий или (и) отличающиеся по показателям ГН-системы, могут иметь определенные поведенческие и вегетативные

маркеры – от элементарных поведенческих актов до содержания гормонов в крови. Кортизол и тестостерон находятся в реципрокных отношениях, и уровень их содержания в совокупности с теми или иными особенностями поведения или вегетативных реакций свидетельствует о наличии индивидуальной стратегии адаптации к стрессовой обстановке, предъявляемой в эксперименте. Кортизол сопровождает и моделирует депрессивно-подобное поведение, а его эффект, по мнению ряда авторов [6], зависит от типа испытуемых. Действительно, клинические наблюдения показывают, что у некоторых групп животных в ситуации развития артериальной гипертензии выявляется высокое содержание кортизола на фоне активации симпатoadреналовой системы, а многократное повторение стрессорной обстановки для субъекта (как в серии описываемых опытов в «открытом поле») сдвигает ГГН-систему в аллостатическое состояние [7], когда стабилизация возможна через существенную перестройку работы систем организма. Функциональный антагонизм и возможность вариативного изменения рецепторного связывания кортикостероидов и половых стероидов в онтогенезе [18] позволяют рассматривать соотношение «кортизол/тестостерон» как маркер эустресса [19, 20].

Различия в динамике вероятности проявления тех или иных поведенческих актов в ходе адаптации крыс разных типологических групп можно интерпретировать с помощью привлечения данных о содержании кортизола или тестостерона в крови. Их концентрация имеет слабовыраженную зависимость от энтропии поведения. Уровень тех или иных гормонов, а также оказанный ими на адаптацию в условиях стресса эффект опосредованы влиянием генетических и эпигенетических факторов, предполагающих формирование индивидуального поведенческого сценария.

Кatabолический и анаболический эффекты гормонов (кортизола и тестостерона соответственно) взаимообусловлены геномной и негеномной активацией сателлитов, а также усилением или понижением чувствительности рецептора андрогена и его потенциальной ролью в привлечении белков-коактиваторов и повышении транскрипционной активности [8]. В ряде

случаев физиологический эффект глюкокортикоидов опосредован однонуклеотидным полиморфизмом глюкокортикоидных рецепторов, которые изменяют мотивы их связывания или взаимодействующие с ними факторы [17]. Дифференцированное влияние кортикостероидов определяет характер двигательной активности: либо поисковая стратегия поведения, либо стратегия замиранья, стагнации с преобладанием «бедного» поведенческого репертуара.

Иными словами, характер стратегии поведения определяется как конституциональным, так и эпигенетическим сценарием формирования адаптационного ответа. Таким образом, концентрации и соотношение тестостерона и кортизола в сочетании с поведенческими маркерами адаптации к условиям ОП могут служить основой для объективной интерпретации поведения животного.

**Заключение.** Пребывание животного в незнакомой и стрессогенной обстановке способствует проявлению активации ГГН-контура. Эмоциональное напряжение может проявляться не только через высокий уровень кортизола, но и через присутствие тех или иных сочетаний поведенческих актов в «открытом поле». Концентрация кортизола, имея отрицательную взаимосвязь с уровнем тестостерона, демонстрирует сопряжение с отдельными поведенческими актами. В условиях неопределенности (ОП) у крыс проявляются две основные стратегии. Высококортизоловые животные обнаруживают готовность сменить плоскость перемещения с горизонтальной на вертикальную, демонстрируя маловариативный арсенал поведенческих актов или предпочтение поведенческих форм активного сбора информации хаотичному передвижению в ОП. Низкокортизоловые животные предпочитают поведенческие формы активного сбора информации извне активному и хаотичному исследованию ОП, сохраняют поисково-ориентировочную стратегию, что является тенденцией перехода к высокоэнтропийному поведению в ОП. Функциональный антагонизм и возможность вариативного изменения рецепторного связывания кортикостероидов и половых стероидов в онтогенезе создает возможность рассматривать соотношение «кортизол/тестостерон» как маркер эустресса.

Авторы выражают благодарность руководству кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за существенную помощь в организации эксперимента, а также руководству ООО Фирма «Технология-Стандарт» за финансовую поддержку.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Концепция, дизайн исследования, литературный поиск: Червова И.В.

Участие в проведении исследования: Червова И.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А.

Анализ и интерпретация результатов: Червова И.В., Шахматов И.И.

Написание и редактирование текста: Червова И.В., Шахматов И.И.

### Литература

1. Андреева А.В., Анциферов М.Б. Современные возможности медикаментозного контроля болезни Иценко-Кушинга. *Эндокринология*. 2021; 3: 66–74.
2. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25 (6): 171–176. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176.
3. Забродин И.Ю., Петров Е.С., Вартамян Г.А. Анализ свободного поведения животных на основе его вероятностных характеристик. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1983; 1: 71–80.
4. Филатова О.В., Червова И.В., Киселев В.Д., Пискунова Е.Р. Эндотелий-зависимая потоковая реактивность брюшной аорты у крыс с различными типами поведения в открытом поле (кластерный анализ). *Известия Алтайского государственного университета*. 2005; 3: 111–112.
5. Johnson S., Fournier N., Kalynchuk L. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behav. Brain Res*. 2006; 168 (2): 280–288.
6. Reuter M., Netter P., Rogausch A., Sander P., Kaltschmidt M., Dörr A., Hennig J. The role of cortisol suppression on craving for and satisfaction from nicotine in high and low impulsive subjects. *Human Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 213–224.
7. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014; 2: 123–136.
8. William J. Kraemer, Wesley C. Hymer, Bradley C. Nindl, Maren S. Fragala. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 33.
9. Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В., Петрова Е.И. Роль кортикотопин-рилизинг гормона в нарушениях поведения после неизбежного стресса у активных и пассивных крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2005; 2: 241–246.
10. Родина В.И., Крупина Н.А., Крыжановский Г.Н. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1993; 5: 1006–1017.
11. Прокопенко Е.С., Надей О.В., Агалакова Н.И. Исследование экспрессии генов NMDA И AMPA рецепторов в вентральном гиппокампе крыс разных возрастных групп при депрессивно-подобном состоянии. Сборник тезисов 24 съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. 2023: 44.
12. Maуuko N., Ishimizu Y, Saitoh S., Okada H., Fukuda H. The defecation reflex in rats: fundamental properties and the reflex center. *Auton Neurosci*. 2004; 111 (1): 48–56.
13. Иванов Д.Г., Подковкин В.Г. Взаимосвязь уровня метаболизма коллагена и поведения крыс в тесте «открытое поле». *Успехи современного естествознания*. 2010; 5: 16–20.
14. Arutjunyan A., Milyutina Y., Shcherbitskaia A., Kerkeshko G., Zalozniaia I. Epigenetic Mechanisms Involved in the Effects of Maternal Hyperhomocysteinemia on the Functional State of Placenta and Nervous System Plasticity in the Offspring. *Biochemistry*. 2023; 88 (4): 435–456.
15. Anagnostou E., Skarlatou V., Mergner T., Anastasopoulos D. Idiopathic signal processing and spatial orientation in patients with unilateral hippocampal sclerosis. *Neurophysiol*. 2018; 120 (3): 1256–1263.

16. Kraemer W., Ratamess N., Hymer W., Nindl B., Fragala M. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Endocrinol.* 2020; 11: 33.
17. Hu W., Jiang C., Kim M., Wenjian W., Zhu K., Guan D., Lv W. Individual-specific functional epigenomics reveals genetic determinants of adverse metabolic effects of glucocorticoids. *Cell Metab.* 2021; 33 (8): 1592–1609.
18. Ордян Н.Э. Гормональные механизмы фенотипической модификации стрессорной реактивности в онтогенезе крыс: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13. Санкт-Петербург; 2003. 262.
19. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А. Уровень кортизола и тестостерона у больных алкоголизмом при синдроме отмены. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2017; 3 (96): 5–10.
20. Шпак А.Н., Курочкина Е.А. Динамика уровня гормонов тестостерона и кортизола в сыворотке крови крыс при длительной нагрузке разной интенсивности. *Международный вестник ветеринарии.* 2012; 2: 54–57.

Поступила в редакцию 10.04.2024; принята 24.10.2024.

#### Авторский коллектив

**Червова Ирина Васильевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: i021172@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0075-2777>.

**Шахматов Игорь Ильич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0967-6117>.

**Бондарчук Юлия Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2661-5965>.

**Маршалкина Полина Сергеевна** – клинический ординатор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: marshalkina.polina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-4128-3329>.

#### Образец цитирования

Червова И.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Маршалкина П.С. Сопряженное влияние кортизола и тестостерона на адаптационную стратегию поведения в условиях «открытого поля». *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2024; 4: 157–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-157-168.

## COMBINED EFFECT OF CORTISOL AND TESTOSTERONE ON ADAPTATIVE BEHAVIOUR STRATEGY IN OPEN FIELD

I.V. Chervova, I.I. Shakhmatov, Yu.A. Bondarchuk, P.S. Marshalkina

Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

*Objective.* The aim of the study is to examine the combined effect of cortisol and testosterone on animal adaptation in the open field, taking into account their constitutional characteristics.

*Materials and Methods.* The authors examined behavioural entropy of 20 adult male Wistar rats. Behavioural entropy is calculated using a special formula based on the parameter fixed during testing according to I.Yu. Zbrodin methodology. It allows us to assess the probability of certain behavior acts used by animal based on individual coping strategies. The experiment included recording defecation and urination rates,

which are defined by many researchers as an external manifestation of emotional stress. Upon the experiment completion, blood was collected to assess the cortisol and testosterone levels. Blood test was carried out using the enzyme immunoassay on an Immelite DPS Cirrus Inc. analyzer. Correlation analysis was used for quantitative characteristics of agreement rates.

**Results.** During the experiment, a constitutionally given characteristic, namely the entropy of rat behavior, was determined. The complex nature of adaptation in a stressful environment is manifested through various coping strategies used by animals. Adaptation is accompanied by tension in the endocrine system, various manifestation of vegetative reactions. Cortisol contributes to stress development, increasing the concentration of glucose in the blood, determining the strategy of body adaptation to stressful environment. Testosterone, being cortisol antagonist reduces its effectiveness, and acts as one of the components of the stress-limiting system.

**Conclusion.** Cortisol concentration is connected with certain behaviour acts, which characterize two different coping strategies - limited use of behaviour acts (low behavioral entropy) and, on the contrary, active perception under general strategy of search activity (high behavioral entropy). The functional antagonism of cortisol and testosterone against the background of variable receptor binding makes it possible to consider the ratio of these hormones as a marker of eustress.

**Key words:** open field, adaptation, cortisol, testosterone, behaviour, behavioral acts, defecation, urination, hormones, eustress.

The authors thank the head of the Chair of Normal Physiology of Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation for significant assistance in organizing the experiment, as well as the management of the Technology-Standard Company LLC for financial support.

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

#### Author contributions

Research concept and design, literature search: Chervova I.V.

Participation in the study: Chervova I.V., Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A.

Results analysis and interpretation: Chervova I.V., Shakhmatov I.I.

Text writing and editing: Chervova I.V., Shakhmatov I.I.

#### References

1. Andreeva A.V., Antsiferov M.B. Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznogo kontrolya bolezni Itsenko-Kushinga [Modern possibilities of Cushing's disease medication control]. *Endokrinologiya*. 2021; 3: 66–74 (in Russian).
2. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I. Sovremennye metody otsenki urovnya trevozhnosti gryzunov v povedencheskikh testakh, osnovannykh na modelyakh bez predvaritel'nogo obuslovlivaniya [Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25 (6): 171–176. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176 (in Russian).
3. Zabrodin I.Yu., Petrov E.S., Vartanyan G.A. Analiz svobodnogo povedeniya zhitovnykh na osnove ego veroyatnostnykh kharakteristik [Analysis of free animal behavior based on its probabilistic characteristics]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 1983; 1: 71–80 (in Russian).
4. Filatova O.V., Chervova I.V., Kiselev V.D., Piskunova E.R. Endoteliy-zavisimaya potokovaya reaktivnost' bryushnoy aorty u krysa s razlichnymi tipami povedeniya v otkrytom pole (klasternyy analiz) [Endothelium-dependent flow reactivity of the abdominal aorta in rats with different types of behavior in the open field (cluster analysis)]. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2005; 3: 111–112 (in Russian).
5. Johnson S., Fournier N., Kalynchuk L. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Bchav. Brain Res*. 2006; 168 (2): 280–288.
6. Reuter M., Netter P., Rogausch A., Sander P., Kaltschmidt M., Dörr A., Hennig J. The role of cortisol suppression on craving for and satisfaction from nicotine in high and low impulsive subjects. *Human Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 213–224.

7. Kozlov A.I., Kozlova M.A. Kortizol kak marker stressa [Cortisol as a stress marker]. *Fiziologiya che-loveka*. 2014; 2: 123–136 (in Russian).
8. William J. Kraemer, Wesley C. Hymer, Bradley C. Nindl, Maren S. Fragala. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 33.
9. Shalyapina V.G., Rakitskaya V.V., Petrova E.I. Rol' kortikotropin-rilizing gormona v narusheniyakh povedeniya posle neizbegaemogo stressa u aktivnykh i passivnykh kryis [Role of corticotrope-releasing hormone in behavioral disturbances after inescapable stress in active and passive rats]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti im. I.P. Pavlova*. 2005; 2: 241–246 (in Russian).
10. Rodina V.I., Krupina N.A., Kryzhanovskiy G.N. Mnogoparametrovyy metod kompleksnoy otsenki trevozhno-fobicheskikh sostoyaniy u kryis [Multiparameter method for complex assessment of phobic anxiety states in rats]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti im. I.P. Pavlova*. 1993; 5: 1006–1017 (in Russian).
11. Prokopenko E.S., Nadey O.V., Agalakova N.I. Issledovanie ekspressii genov NMDA I AMPA retseptorov v ventral'nom gippokampe kryis raznykh vozrastnykh grupp pri depressivno-podobnom sostoyanii [Study of NMDA and AMPA receptor gene expression in ventral hippocampus in rats of different age groups in a depressive-like state]. *Sbornik tezisov 24 s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova*. 2023: 44 (in Russian).
12. Mayuko N., Ishimizu Y, Saitoh S., Okada H., Fukuda H. The defecation reflex in rats: fundamental properties and the reflex center. *Auton Neurosci*. 2004; 111 (1): 48–56.
13. Ivanov D.G., Podkovkin V.G. Vzaimosvyaz' urovnya metabolizma kollagena i povedeniya kryis v teste «otkrytoe pole» [Correlation between collagen metabolism level and rat behavior in the open field test]. *Uspexi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010; 5: 16–20 (in Russian).
14. Arutjunyan A., Milyutina Y., Shcherbitskaia A., Kerkeshko G., Zalozniaia I. Epigenetic Mechanisms Involved in the Effects of Maternal Hyperhomocysteinemia on the Functional State of Placenta and Nervous System Plasticity in the Offspring. *Biochemistry*. 2023; 88 (4): 435–456.
15. Anagnostou E., Skarlatou V., Mergner T., Anastasopoulos D. Idiopathic signal processing and spatial orientation in patients with unilateral hippocampal sclerosis. *Neurophysiol*. 2018; 120 (3): 1256–1263.
16. Kraemer W., Ratamess N., Hymer W., Nindl B., Fragala M. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Endocrinol*. 2020; 11: 33.
17. Hu W., Jiang C., Kim M., Wenjian W., Zhu K., Guan D., Lv W. Individual-specific functional epigenomics reveals genetic determinants of adverse metabolic effects of glucocorticoids. *Cell Metab*. 2021; 33 (8): 1592–1609.
18. Ordyan N.E. *Gormonal'nye mekhanizmy fenotipicheskoy modifikatsii stressornoy reaktivnosti v ontogeneze kryis* [Hormonal mechanisms of phenotypic modification of stress reactivity in rat ontogenesis]: dis. ... d-ra biol. nauk: 03.00.13. Sankt-Peterburg; 2003. 262 (in Russian).
19. Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Lobacheva O.A. Uroven' kortizola i testosterona u bol'nykh alkoholizmom pri sindrome otmeny [Cortisol and testosterone levels in alcoholic patients with withdrawal symptom]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2017; 3 (96): 5–10 (in Russian).
20. Shpak A.N., Kurochkina E.A. Dinamika urovnya gormonov testosterona i kortizola v syvorotke krovi kryis pri dlitel'noy nagruzke raznoy intensivnosti [Dynamics of testosterone and cortisol levels in blood serum of rats under long-term load of varying intensity]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2012; 2: 54–57 (in Russian).

Received April 10, 2024; accepted October 24, 2024.

### Information about the authors

**Chervova Irina Vasil'evna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: i021172@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0075-2777>.

**Shakhmatov Igor' Il'ich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0967-6117>.

**Bondarchuk Yuliya Alekseevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2661-5965>.

**Marshalkina Polina Sergeevna**, Clinical Resident, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: marshalkina.polina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-4128-3329>.

#### **For citation**

Chervova I.V., Shahmatov I.I., Bondarchuk Ju.A., Marshalkina P.S. Soprazhennoe vliyanie kortizola i testosterona na adaptacionnuju strategiju povedenija v uslovijah «otkrytogo polja» [Combined effect of cortisol and testosterone on adaptative behaviour strategy in open field]. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2024; 4: 157–168. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-4-157-168 (in Russian).