

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 612.821.6 + 612.822.1

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕВРОТИЗАЦИИ
НА МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУР
МОЗГА КРЫС С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ
ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

© 2005 г. **В. Н. Чумаков, Л. М. Ливанова, В. В. Крылин, С. Ф. Дугин,
М. Г. Айрапетянц, Е. И. Чазов**

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии Российского кардиологического
научно-производственного комплекса МЗ РФ, Москва,
e-mail: sdugin@mail.ru*

Поступила в редакцию 30.06.2004 г.
Принята в печать 04.10.2004 г.

Проведено исследование содержания моноаминов и их метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием в гомогенатах гипоталамуса, гиппокампа, префронтальной коры и миндалины у интактных и невротизированных крыс линии Вистар с разными типами поведения в тестах открытого поля и вынужденного плавания. У интактных крыс со средним уровнем активности и депрессивности обнаружена более высокая концентрация серотонина в гипоталамусе и более низкая концентрация норадреналина и гидроксииндолуксусной кислоты в гиппокампе по сравнению с крысами, которые отличаются низкой активностью и высокой депрессивностью. При невротизации содержание исследованных моноаминов и их метаболитов снижается во всех исследованных структурах мозга, за исключением повышения концентрации дофамина в гиппокампе и диоксифенилуксусной кислоты – во фронтальной коре. Влияние невротизации на нейромедиаторные системы всех изученных структур мозга, за исключением гипоталамуса, зависит от типологических особенностей крыс. Оно наиболее выражено у животных крайних типов поведения – активного и пассивного, у которых изменения в содержании моноаминов и метаболитов наблюдаются во всех исследованных структурах мозга. У крыс среднего типа не обнаружены изменения изученных веществ в гиппокампе.

Ключевые слова: типологические особенности поведения, хроническая невротизация, нейромедиаторы, гипоталамус, префронтальная кора, миндалина, гиппокамп.

**The Influence of Chronic Neurotization on the Monoaminergic Systems
of Different Brain Structures in Rats with Different Typological Characteristics**

V. N. Chumakov, L. M. Livanova, V. V. Krylin, S. F. Dugin, M. G. Airapetyants, E. I. Chazov

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow,
e-mail: sdugin@mail.ru*

Typological behavioral features of Wistar rats were tested in the open field and in Porsolt test. Rats were assigned to groups with high (HAct), medium (MAct), and low (LAct) behavioral activities. The same rats were assigned to high (HDep), medium (MDep) and low depressive (LDep) groups. The release of norepinephrine, dopamine, serotonin and their metabolites in homogenates obtained from the hypothalamus, hippocampus, frontal cortex and amygdala was assessed by microdialysis and HPLC. In these groups, the monoamine concentrations were different: the level of serotonin was higher in the hypothalamus and norepinephrine and 5-HIAA levels were lower in the hippocampus of MAct – MDep rats as compared to LAct – HDep. Chronic neurotization caused changes in monoamine concentrations in the hypothalamus and amygdala in rats of all groups, whereas in the hippocampus and frontal cortex monoamine changes were observed in HAct – LDep and LAct – HDep rats. The most prominent changes in monoamines levels in neurotized rats with different types of behavior were found in the frontal cortex, amygdala and hippocampus. The results show a correlation between the typological of behavioral characteristics and the reaction to stress of monoaminergic systems of the hypothalamus, hippocampus, frontal cortex and amygdala.

Key words: typological features of behavior, chronic neurotization, monoamines, hypothalamus, frontal cortex, amygdala, hippocampus.

Как известно, стресс-синдром является одной из основных адаптационных реакций целого организма, ключевую роль в формировании которой играет нервная система. К настоящему времени хорошо изучено влияние острого стресса на нервную систему. Состояние нервной системы при хроническом стрессе менее исследовано. Между тем, развивающимися на фоне хронического стресса невротическими расстройствами и сомато-висцеральными нарушениями и заболеваниями страдает в настоящее время значительная часть населения высокоразвитых стран [1]. Реакция организма на стресс во многом определяется врожденными типологическими особенностями высшей нервной деятельности (поведения животных). В связи с этим возникает вопрос – существуют ли особенности метаболизма нейромедиаторов при хроническом стрессе в структурах мозга, взаимодействие которых предопределяет тип нервной системы животного. К этим структурам, согласно концепции П.В. Симонова [11], относятся гипоталамус, фронтальная кора, структуры миндалевидного комплекса и гиппокамп. Нами было проведено исследование влияния хронической невротизации крыс на содержание норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов в упомянутых выше структурах мозга. Полученные результаты приведены в настоящей статье.

МЕТОДИКА

Опыты проведены на крысах-самцах Вистар массой 300–350 г. Типологические особенности поведения крыс определяли в тестах открытого поля и вынужденного плавания. По показателям горизонтальной двигательной активности и времени пассивного плавания крыс подразделяли соответственно на высоко-, средне- и низкоактивных (ВАкт, САкт, НАкт соответственно), и высоко-, средне- и низкодепрессивных (ВДеп, СДеп, НДеп). Из них для дальнейших исследований отобраны группы крыс ВАкт, НДеп; НАкт, ВДеп и САкт, СДеп. Число особей в каждой группе – от 20 до 30. Каждую группу животных случайным образом разделяли пополам, одну из каждой полученных подгрупп подвергали невротизации (невротизированные животные), в то время как вторую содержали в стандартных условиях вивария (контрольные животные).

Хроническую невротизацию крыс (“невроз ожидания”) проводили по методике, использующей сочетание серий неизбежных болевых ударов электрическим током со вспышками света в постоянно меняющемся режиме в течение трех недель ежедневно (12 пачек по 10 вспышек в каждой с частотой 0.5 Гц). В те же дни крыс подвергали воздействию “белого” шума (80 дБ над порогом слышимости человеческого уха) в течение 6 ч. Используемая модель включает в себя хроническую стрессорную

нагрузку в сочетании с астенизирующим фактором (шумом), что приводит к развитию невротических нарушений высшей нервной деятельности [1].

По окончании экспериментов крыс взвешивали, декапитировали, извлекали исследуемые структуры мозга и замораживали в жидком азоте. Впоследствии изготавливали гомогенаты по следующей методике: образец взвешивали, помещали в стеклянный гомогенизатор, заливали 20-кратным объемом 0.2 М хлорной кислоты и гомогенизировали до получения однородной взвеси, которую переносили в эппендорф. Взвесь центрифугировали 10 мин при 10000 об/мин. Для последующего хроматографического анализа отбирали по 50 мл гомогената.

Анализ гомогенатов на содержание норадреналина (НА), серотонина (СТ), дофамина (ДА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), гидроксиндолюксусной кислоты (ГИУК) проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимическим детектированием. Система для высокоэффективной жидкостной хроматографии включала следующие приборы: насос высокого давления – HPLC PUMP 420 фирмы “ESA” (США), электрохимический (кулонометрический) детектор – COULOCHEM II фирмы “ESA”. Колонка фирмы “ESA” с C_{18} – 80 × 4.6 мм, зернение – 3 мкм, скорость потока составляла 1 мл/мин. Потенциалы составляли –40, 320 и 400 мВ для первого, второго электрода и защитной ячейки соответственно.

Состав подвижной фазы: дигидрофосфат натрия – 10.34 г, октансульфоновая кислота – 0.328 г, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) – 3.7 мг, ацетонитрил – 100 мл, вода деионизованная. Сбор и интегрирование данных осуществляли с помощью программы фирмы “Мультихром”.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента, а также методом анализа вариаций (ANOVA) с использованием теста Tukey. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ Excel 5.0 и Statistica for Windows 2.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

У интактных животных наибольшие различия в содержании моноаминов и их метаболитов в мозге (табл. 1) выявляются между крысами “пассивного” типа поведения (группа НАкт, ВДеп) и крысами “среднего” типа (группа САкт, СДеп). У крыс группы НАкт, ВДеп отмечается достоверно более высокая концентрация НА и ГИУК в гомогенатах гиппокампа по сравнению с крысами группы САкт, СДеп. У крыс группы САкт, СДеп выявлено более высокое содержание СТ в гипоталамусе по сравнению с крысами НАкт, ВДеп. По другим

Таблица 1. Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гомогенатах структур мозга интактных крыс с разными типологическими особенностями поведения, нг/мг ткани, $M \pm m$

Вещество	Тип поведения	Структуры мозга			
		гипоталамус	фронтальная кора	миндалины	гиппокамп
НА	НАкт, ВДеп	3.76 + 0.223	0.92 + 0.184	2.07 ± 0.569	0.84 ± 0.174*
	САкт, СДеп	3.38 + 0.232	0.69 + 0.09	1.76 ± 0.346	0.38 ± 0.106*
	ВАкт, НДеп	3.63 ± 0.205	0.9 ± 0.068	2.28 ± 0.772	1.43 ± 0.89
	Все крысы	3.61 ± 0.104	0.85 ± 0.077	2.08 ± 0.378	0.95 ± 0.439
ДА	НАкт, ВДеп	1.06 ± 0.083	0.83 ± 0.114	6.73 ± 0.98	6.45 ± 1.396
	САкт, СДеп	1.26 ± 0.141	2.7 ± 1.452	5.44 ± 1.041	8.82 ± 1.665
	ВАкт, НДеп	1.03 ± 0.081	0.93 ± 0.195	4.96 ± 1.122	6.61 ± 1.57
	Все крысы	1.1 ± 0.049	1.37 ± 0.5	5.68 ± 0.584	7.15 ± 0.768
ДОФУК	НАкт, ВДеп	0.23 ± 0.062	0.25 ± 0.092	3.56 ± 1.966	1.22 ± 0.327
	САкт, СДеп	0.23 ± 0.078	0.43 ± 0.234	1.18 ± 0.307	1.2 ± 0.304
	ВАкт, НДеп	0.19 ± 0.049	0.23 ± 0.036	1.28 ± 0.257	1.1 ± 0.313
	Все крысы	0.21 ± 0.027	0.29 ± 0.083	2.02 ± 0.842	1.16 ± 0.153
ГИУК	НАкт, ВДеп	0.49 ± 0.085	0.7 ± 0.177	1.34 ± 0.281	0.59 ± 0.069*
	САкт, СДеп	0.42 ± 0.043	0.65 ± 0.184	1.19 ± 0.255	0.38 ± 0.077*
	ВАкт, НДеп	0.42 ± 0.063	0.71 ± 0.087	1.28 ± 0.324	0.71 ± 0.193
	Все крысы	0.44 ± 0.035	0.69 ± 0.075	1.27 ± 0.161	0.58 ± 0.097
ГВК	НАкт, ВДеп	0.14 ± 0.08	0.04 ± 0.029	0.82 ± 0.124	0.41 ± 0.14
	САкт, СДеп	0.1 ± 0.049	0.13 ± 0.063	0.54 ± 0.113	0.81 ± 0.202
	ВАкт, НДеп	0.03 ± 0.019	0.09 ± 0.037	0.79 ± 0.178	0.41 ± 0.11
	Все крысы	0.08 ± 0.034	0.08 ± 0.021	0.73 ± 0.087	0.52 ± 0.068
СТ	НАкт, ВДеп	0.7 ± 0.17**	0.17 ± 0.037	0.47 ± 0.102	0.29 ± 0.062
	САкт, СДеп	1.4 ± 0.18**	0.08 ± 0.052	0.39 ± 0.088	0.34 ± 0.071
	ВАкт, НДеп	1.4 ± 0.36	0.12 ± 0.034	0.37 ± 0.084	0.47 ± 0.091
	Все крысы	1.2 ± 0.17	0.12 ± 0.018	0.41 ± 0.047	0.37 ± 0.045

Примечание. Достоверность различий между группами интактных крыс: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

исследованным моноаминам и их метаболитам не обнаружено достоверных различий между группами интактных крыс с различными типологическими особенностями.

При хронической невротизации наблюдаются значительные изменения концентрации нейромедиаторов и их метаболитов в гомогенатах исследованных структур мозга по сравнению с контролем (табл. 2).

Концентрация НА в гипоталамусе и миндалине значительно снижается у крыс всех поведенческих групп. Во фронтальной коре наблюдается снижение концентрации НА для всей выборки крыс, а также у крыс “активного” типа поведения (ВАкт, НДеп) по сравнению с контролем. В гиппокампе снижение концентрации НА обнаруживается только у животных “пассивного” типа (группа НАкт, ВДеп).

При невротизации наблюдается значительное снижение концентрации ДА в гипоталамусе у

крыс всех типов поведения (табл. 2). Во фронтальной коре содержание ДА снижается у крыс крайних поведенческих групп (НАкт, ВДеп и в большей степени у ВАкт, НДеп). В гиппокампе концентрация ДА при невротизации повышается у всей выборки невротизированных животных, достоверных отличий от контроля по различным поведенческим группам не выявлено. В миндалине отличий от контрольных значений не обнаружено.

Концентрация ДОФУК повышается при невротизации во фронтальной коре у крыс “среднего” поведенческого типа (группа САкт, СДеп) и всей выборки крыс (табл. 2). В других исследованных структурах мозга отличий от соответствующих значений в контроле не обнаружено.

Концентрация ГВК снижается при невротизации в миндалине у крыс “активного” и “пассивного” типов поведения (группы ВАкт, НДеп и НАкт, ВДеп) и у всей выборки крыс (табл. 2). В других ис-

Таблица 2. Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в гомогенатах структур мозга невротизированных крыс с разными типологическими особенностями поведения, нг/мг ткани, $M \pm m$

Вещество	Тип поведения	Структуры мозга			
		гипоталамус	фронтальная кора	миндалина	гиппокамп
НА	НАкт, ВДеп	2.44 ± 0.221***	0.51 ± 0.11	0.62 ± 0.108*	0.25 ± 0.108**
	САкт, СДеп	1.98 ± 0.114***	0.73 ± 0.108	0.52 ± 0.075***	0.25 ± 0.098
	ВАкт, НДеп	2.03 ± 0.096***	0.54 ± 0.015***	0.39 ± 0.1*	0.36 ± 0.107
	Все крысы	2.17 ± 0.111***	0.59 ± 0.052**	0.52 ± 0.051***	0.29 ± 0.05
ДА	НАкт, ВДеп	0.2 ± 0.038***	0.44 ± 0.106*	5.27 ± 0.868	9.17 ± 1.472
	САкт, СДеп	0.29 ± 0.045***	1.44 ± 0.218	4.16 ± 1.041	10.99 ± 1.433
	ВАкт, НДеп	0.3 ± 0.034***	0.16 ± 0.038***	5.25 ± 1.247	9.37 ± 1.456
	Все крысы	0.26 ± 0.022***	0.67 ± 0.091	4.92 ± 0.505	9.8 ± 0.688**
ДОФУК	НАкт, ВДеп	0.11 ± 0.042	0.26 ± 0.12	0.88 ± 0.167	1.36 ± 0.272
	САкт, СДеп	0.19 ± 0.041	3.23 ± 0.544***	0.76 ± 0.102	1.31 ± 0.269
	ВАкт, НДеп	0.29 ± 0.118	0.11 ± 0.023	1.74 ± 0.37	1.04 ± 0.165
	Все крысы	0.19 ± 0.049	1.14 ± 0.217***	1.11 ± 0.147	1.25 ± 0.127
ГИУК	НАкт, ВДеп	0.01 ± 0.004***	1.59 ± 1.093	0.32 ± 0.162**	0.15 ± 0.079***
	САкт, СДеп	0.02 ± 0.012***	2.15 ± 1.278	0.13 ± 0.042***	0.08 ± 0.028
	ВАкт, НДеп	0.01 ± 0.004***	0.00 ± 0.000***	0.89 ± 0.185	0.00 ± 0.000**
	Все крысы	0.01 ± 0.005***	1.27 ± 0.511	0.44 ± 0.076***	0.08 ± 0.037***
ГВК	НАкт, ВДеп	0.003 ± 0.002	0.059 ± 0.019	0.466 ± 0.115*	0.614 ± 0.117
	САкт, СДеп	0.037 ± 0.023	0.224 ± 0.044	0.52 ± 0.073	0.609 ± 0.097
	ВАкт, НДеп	0.012 ± 0.006	0.036 ± 0.008	0.295 ± 0.101*	0.643 ± 0.127
	Все крысы	0.016 ± 0.009	0.104 ± 0.018	0.43 ± 0.054**	0.622 ± 0.055
СТ	НАкт, ВДеп	0.12 ± 0.06**	0.049 ± 0.019**	0.078 ± 0.018***	0.154 ± 0.06
	САкт, СДеп	0.21 ± 0.11***	0.083 ± 0.012	0.061 ± 0.037***	0.199 ± 0.036
	ВАкт, НДеп	0.3 ± 0.09**	0.045 ± 0.005*	0.005 ± 0.015***	0.081 ± 0.03***
	Все крысы	0.2 ± 0.05***	0.058 ± 0.009**	0.049 ± 0.014***	0.145 ± 0.028***

Примечание. Достоверность различий по сравнению с интактными крысами (контроль): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

следованных структурах отличий от контрольных значений не обнаружено.

Концентрация серотонина значительно снижается при невротизации в гипоталамусе и миндалине у крыс всех типов поведения; во фронтальной коре – у крыс крайних групп (ВАкт, НДеп и НАкт, ВДеп) и у всей выборки крыс; в гиппокампе – только у крыс “активного” типа (группа ВАкт, НДеп) и у всей выборки крыс (табл. 2).

Концентрация ГИУК при невротизации значительно снижается в гипоталамусе у крыс всех поведенческих групп; во фронтальной коре – животных “активного” типа поведения (группа ВАкт, НДеп); в миндалине – у крыс групп НАкт, ВДеп и САкт, СДеп и всей выборки крыс; в гиппокампе – у крыс крайних типов поведения (НАкт, ВДеп и ВАкт, НДеп) и всей выборки крыс (табл. 2).

Между группами невротизированных крыс с разными типологическими особенностями поведения полностью отсутствуют различия в содержа-

нии НА во всех исследованных структурах мозга. Содержание ДА в гипоталамусе, миндалине и гиппокампе также не различалось между группами невротизированных крыс с разными типами поведения. Во фронтальной коре наиболее высокая концентрация ДА обнаружена у крыс группы САкт, СДеп по сравнению с группами НАкт, ВДеп и ВАкт, НДеп ($p < 0.001$), наиболее низкая – у крыс группы ВАкт, НДеп ($p < 0.05$ с группой НАкт, ВДеп и $p < 0.001$ с группой САкт, СДеп). Во фронтальной коре у невротизированных крыс группы САкт, СДеп концентрация ДОФУК выше, чем у крыс групп НАкт, ВДеп и ВАкт, НДеп ($p < 0.001$). В миндалине концентрация ДОФУК у крыс группы ВАкт, НДеп выше, чем у группы САкт, СДеп ($p < 0.01$) и группы НАкт, ВДеп ($p < 0.05$). У невротизированных крыс с разными типами поведения отсутствуют различия в содержании ДОФУК в гипоталамусе и гиппокампе. Содержание ГВК в гипоталамусе, миндалине и гиппокампе после невро-

тизации также не различалось у групп крыс с разными типологическими особенностями. Во фронтальной коре невротизированных крыс концентрация ГВК была выше у крыс группы САкт, СДеп, чем у крыс группы НАкт, ВДеп ($p < 0.001$) и группы ВАкт, НДеп ($p < 0.01$). Концентрация СТ в гипоталамусе не различалась между группами крыс с разными типами поведения. Во фронтальной коре у невротизированных животных концентрация СТ выше у крыс САкт, СДеп по сравнению с крысами ВАкт, НДеп ($p < 0.01$). В миндалине концентрация СТ выше у крыс НАкт, ВДеп по сравнению с крысами ВАкт, НДеп ($p < 0.01$). В гиппокампе концентрация СТ была выше у крыс САкт, СДеп по сравнению с крысами ВАкт, НДеп ($p < 0.05$). Содержание ГИУК в гипоталамусе и коре не различалось у невротизированных крыс с разными типологическими особенностями. В миндалине концентрация ГИУК выше у крыс “активного” типа (группа ВАкт, НДеп) по сравнению с крысами САкт, СДеп ($p < 0.001$) и НАкт, ВДеп ($p < 0.05$). В гиппокампе у невротизированных крыс группы САкт, СДеп концентрация ГИУК выше, чем у крыс группы ВАкт, НДеп ($p < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У интактных крыс с различными уровнями двигательной активности и депрессивности в тестах открытого поля и вынужденного плавания различия в содержании моноаминов и их метаболитов выявляются между крысами “пассивного” типа поведения (группа НАкт, ВДеп) и крысами “среднего” типа (группа САкт, ВДеп). Различия в концентрациях исследованных веществ обнаружены в гипоталамусе (более высокая концентрация серотонина у крыс группы САкт, СДеп по сравнению с крысами группы НАкт, ВДеп) и гиппокампе (более высокое содержание НА и ГИУК у крыс НАкт, ВДеп сравнительно с крысами САкт, СДеп). Таким образом, высокий уровень активности серотонинергической системы обнаруживается в гипоталамусе крыс “средней” группы, и в гиппокампе крыс “пассивного” типа поведения. Как известно, гипоталамус относится к структурам с высоким содержанием серотонина [14]. Полученные данные о корреляции между уровнем серотонина в гипоталамусе и типологическими особенностями животных дополняют эти представления. По данным ряда авторов [7, 10, 22, 25], высокое содержание серотонина положительно коррелирует с “пассивным” типом поведения. С другой стороны, в работе [3] повышенным содержанием серотонина наряду с норадреналином характеризовался сильный уравновешенный (высокоактивный низкоэмоциональный) тип животных. Активность норадренергической и дофаминергической систем головного мозга, как известно, положительно коррелирует с “активным” типом поведения в тестах открытого

поля и вынужденного плавания, но отрицательно – с “пассивным” типом поведения [7, 10, 15, 19]. Полученные нами результаты можно рассматривать как дополняющие эти представления, поскольку на корреляции между обменом биогенных аминов и типами поведения животных могут оказывать влияние взаимодействия мозговых структур, в том числе гипоталамуса и гиппокампа, определяющие типологические особенности [11]. Согласно концепции П.В. Симонова, среди структур мозга, участвующих в генезе эмоциональных реакций, гипоталамус и ядра миндалевидного комплекса образуют мотивационную систему, выделяющую доминирующую потребность. Информационную систему, оценивающую вероятность удовлетворения потребности, составляют передние отделы новой коры и гиппокамп. В результате сложного взаимодействия этих четырех мозговых структур формируется вектор поведения и эмоциональное состояние. “Активный” тип поведения определяется в основном морфофункциональными особенностями гипоталамуса и фронтальной коры, “пассивный” тип – гиппокампа и миндалины [11]. Полученные нами данные согласуются с этими представлениями. У крыс “среднего” типа поведения, которые могут быть отнесены к сильному уравновешенному типу нервной системы, повышенное содержание серотонина обнаруживается в гипоталамусе. В гиппокампе у крыс “пассивного” типа наблюдается повышенная концентрация НА и метаболита серотонина – ГИУК.

Полученные данные выявили значительное влияние хронической невротизации на содержание моноаминов и их метаболитов в изученных структурах мозга. В полной выборке невротизированных животных по сравнению с нативными крысами наблюдалось существенное снижение концентраций исследованных моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга. Противоположные изменения обнаружены лишь для концентрации ДА в гиппокампе, и ДОФУК – в коре. Снижение концентраций исследованных веществ наиболее выражено в гипоталамусе (НА, ДА, СТ, ГИУК) и миндалине (НА, ГИУК, ГВК, СТ); несколько меньше – во фронтальной коре (НА, СТ) и гиппокампе (ГИУК, СТ). Наибольшие изменения концентраций в результате невротизации наблюдаются по НА, СТ и метаболиту СТ – ГИУК. В меньшей степени невротизация сказывается на изменении концентраций дофамина и его метаболитов – ДОФУК и ГВК. Наши данные не позволяют однозначно интерпретировать изменения концентраций моноаминов и их метаболитов как результат изменения интенсивности синтеза или обратного захвата. Однако следует иметь в виду, что ГВК в основном образуется из экстранейронально захваченного ДА, а ДОФУК – из вновь синтезированного дофамина. Поэтому наблюдаемое увеличение концентрации ДОФУК в коре может

отражать усиление синтетической активности дофаминергической системы. Таким образом, можно заключить, что наиболее уязвимыми при хронической невротизации являются норадренергическая система гипоталамуса, коры и миндалины, а также серотонинергическая система всех четырех исследованных структур мозга. Активность дофаминергической системы угнетается в гипоталамусе и возрастает в коре и гиппокампе.

В работах ряда авторов хроническое стрессирование приводило или к незначительному увеличению концентрации нейромедиаторов в мозге крыс, или не изменяло ее [5, 13, 18]. Значительное снижение концентраций ряда нейромедиаторов и их метаболитов в наших опытах можно объяснить различиями в применяемых методах стрессирования и степени тяжести стрессорной нагрузки, приводящей к развитию невротического состояния [1]. Можно полагать, что при длительной (трехнедельной) невротизации наступает истощение пула нейромедиаторов и их метаболитов, за исключением дофамина и ДОФУК, вследствие снижения синтезов и (или) ослабления их обратного захвата из межклеточной среды с помощью мембранного белка-переносчика [17, 21]. Известно, что хронический стресс может влиять на состояние нейромедиаторных систем, увеличивая число переносчиков нейромедиаторов через клеточную мембрану нейронных терминалей [23], а также изменяя их реакцию на последующий стресс иной модальности [5].

Серотонинергическая система считается более устойчивой к стрессирующим воздействиям [16], чем норадренергическая [24]. В то же время именно серотонинергическая система является нейрохимическим коррелятом тревоги [12]. Угнетение активности серотонинергической системы наблюдалось у животных в состоянии сильного страха [20]. На причастность серотонинергической системы к генезу тревожных состояний, вызванных криком боли другой особи, указывается в работе [4], что совпадает с полученными нами данными с использованием модели “невроза ожидания”. Как указывалось, изменения состояния серотонинергической системы в наших опытах наблюдались во всех исследованных структурах мозга. Повышенный уровень НА некоторыми авторами рассматривается как признак эмоциональной стабильности [3]. Значительное снижение содержания НА в гипоталамусе, коре и миндалине невротизированных крыс в наших опытах может свидетельствовать о большей уязвимости этих структур к невротизирующим воздействиям по сравнению с гиппокампом. В то же время, как уже указывалось, в гиппокампе и коре наблюдается активация дофаминергической системы, что является признаком эмоционального перенапряжения [6]. Полученные нами данные показывают, что типологические особенности нервной системы оказывают существ-

венное влияние на состояние моноаминергических систем мозга при невротизации, которое выявляется в коре, миндалине и гиппокампе и отсутствует в гипоталамусе. Невротизация приводит к исчезновению тех различий в содержании НА, СТ и ГИУК в гипоталамусе и гиппокампе, которые были обнаружены у интактных животных групп НАкт, ВДеп и САкт, СДеп. В то же время у невротизированных крыс с разными типологическими особенностями во фронтальной коре, миндалине и гиппокампе наблюдаются достоверные различия в содержании исследованных веществ, которые отсутствовали в контроле: в коре – ДА, ДОФУК, ГВК, СТ; в миндалине – ДОФУК, СТ и его метаболит ГИУК; в гиппокампе – ГИУК.

Снижение концентрации НА в гипоталамусе и миндалине наблюдается у крыс всех типов поведения. В то же время во фронтальной коре оно обнаруживается у крыс “активного” типа (группа ВАкт, НДеп), а в гиппокампе – у крыс “пассивного” типа (группа НАкт, ВДеп), т.е. в тех структурах мозга, которые участвуют в формировании “активного” и “пассивного” типов поведения [11]. Таким образом, норадренергическая система именно этих структур у крыс указанных типов поведения оказывается наиболее уязвимой для невротизирующих воздействий. Во фронтальной коре у невротизированных крыс крайних поведенческих групп содержание СТ и ДА снижается, у средней группы – не меняется. У крыс САкт, СДеп наблюдается также более высокое содержание метаболитов – ДОФУК и ГВК, чем у крыс крайних поведенческих групп. В гиппокампе у крыс средней группы не было выявлено изменений в содержании всех исследованных моноаминов и метаболитов под влиянием невротизации. Эти данные могут указывать на относительно большую устойчивость крыс “средней” группы к невротизирующим воздействиям. В миндалине невротизированных крыс более высокая концентрация ДОФУК и ГИУК наблюдается у крыс группы ВАкт, НДеп, а концентрация СТ, напротив, у крыс группы НАкт, ВДеп. Таким образом, моноаминергические системы крыс крайних поведенческих групп (ВАкт, НДеп и НАкт, ВДеп) оказываются более чувствительными к невротизирующим воздействиям. Невротизация оказывает наиболее выраженное влияние на моноаминергические системы миндалины у крыс “пассивного” и “активного” типов (группы НАкт, ВДеп и ВАкт, НДеп) и коры – у крыс “активного” типа (группа ВАкт, НДеп). Как уже отмечалось, в литературе имеются противоречивые данные относительно корреляций между обменом серотонина и типами поведения животных. По одним данным [7, 10, 22, 25], высокий уровень серотонина характерен для животных “пассивного” типа поведения, по другим – для низкоэмоциональных “активных” животных [3], к которым можно отнести крыс “средней” группы. Это заключение нахо-

дится в согласии и с полученными нами данными о более высокой концентрации дофамина в коре крыс группы САкт, СДеп. Как известно, с активностью дофаминергической системы положительно коррелируют активный тип поведения [7, 10, 15, 19] и состояние эмоционального перенапряжения [6]. Этот нейромедиатор участвует в формировании моторно-вегетативного компонента реакции агрессии в отличие от реакций избегания, обеспечиваемых холинергическими механизмами [1, 2, 8]. Реакции ярости и агрессии характерны для животных “активного” типа поведения в ситуации эмоционального стресса. Поскольку дофамин (наряду с норадреналином) является активатором сукцинатдегидрогеназы [9], его высокий уровень в стрессовой ситуации может способствовать усилению энергопродукции, обеспечивающей реакции активного поведения и агрессии.

ВЫВОДЫ

1. Интактные крысы с различными типами поведения отличались по содержанию норадреналина, серотонина и гидроксииндолуксусной кислоты в гомогенатах гипоталамуса и гиппокампа. В группе “среднеактивные”, “среднедепрессивные” обнаружен более высокий уровень серотонина в гипоталамусе и более низкий уровень норадреналина и гидроксииндолуксусной кислоты в гиппокампе по сравнению с группой “низкоактивные”, “высокодепрессивные”. В полной выборке животных достоверные изменения содержания этих метаболитов отсутствовали.

2. Невротизация оказывала влияние на содержание моноаминов и их метаболитов в гомогенатах всех изученных структур мозга (в полной выборке невротизированных животных). В гипоталамусе обнаружены отличия в уровнях норадреналина, дофамина, гидроксииндолуксусной кислоты, серотонина по сравнению с контролем, в миндалине – в уровнях норадреналина, дофамина, гидроксииндолуксусной кислоты, серотонина, гомованилиновой кислоты, во фронтальной коре – в уровнях норадреналина, диоксифенилуксусной кислоты, серотонина и в гиппокампе по уровню дофамина, серотонина, гидроксииндолуксусной кислоты. Содержание всех упомянутых веществ, кроме диоксифенилуксусной кислоты (фронтальная кора) и дофамина (гиппокамп), понижалось при невротизации.

3. Тип поведения животных коррелировал с изменениями в содержании моноаминов и их метаболитов при невротизации крыс в гомогенатах всех изученных структур мозга, кроме гипоталамуса. Влияние невротизации на содержание моноаминов и их метаболитов наиболее выражено у крыс с “активным” и “пассивным” типами поведения. Изменения наблюдались во всех исследованных структурах мозга, но особенно сильно невротизация

влияла на упомянутые вещества в миндалине у крыс “пассивного” и “активного” типов и у крыс “активного” типа во фронтальной коре. Невротизация не приводила к изменениям уровней нейромедиаторов и их метаболитов в гиппокампе крыс “среднего” типа поведения.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 01-04-49224а и 02-04-49872) и научной школы НШ-1874.2003.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетянц М. Г., Вейн А. М. Неврозы в эксперименте и клинике. М.: Наука, 1982. 271 с.
2. Алликметс Л.Х. Является ли гипоталамический триггерный механизм агрессии холинергическим? // Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л.: Наука, 1971. С. 144–147.
3. Бенешова О. Н. Генетически обусловленная изменчивость поведения у крыс и ее биохимические корреляты // Журн. высш. нерв. деят. 1978. Т. 28. № 2. С. 314–321.
4. Гецова В.М., Орлова Н.В. Индивидуальные особенности поведенческих реакций и моноаминергических систем мозга у крыс // Индивидуальный мозг. Структурные основы индивидуальных особенностей поведения. М.: Наука, 1993. С. 68–81.
5. Зарецкий Д.В., Ливанова Л.М., Каленикова Е.И., Кузьмин А.И., Зарецкая М.В., Айрапетянц М.Г., Медведев О.С., Чазов Е.И. Повышение реакции моноаминергических систем гипоталамуса крыс на острый стресс после предварительного хронического стрессирования // Журн. высш. нерв. деят. 1999. Т. 49. № 2. С. 313–320.
6. Иванова Т.М., Скоцелляс О.Г., Балякин В.И., Анохина И.П., Белова Т.И., Юматов Е.А., Судачков К.В. Устойчивость сердечно-сосудистых функций у крыс разных генетических линий в условиях эмоционального стресса // Журн. высш. нерв. деят. 1979. Т. 29. № 5. С. 1119–1124.
7. Исмаилова Х.Ю., Гасанов Г.Г., Семенова Т.П., Бобкова Н.В., Нестерова И.В., Громова Е.А. Влияние локального введения 5.7-ДОТ и 6-ОДА в неокортекс на обучение и исследовательское поведение крыс в открытом поле // Журн. высш. нерв. деят. 1989. Т. 39. № 3. С. 548–555.
8. Каркищенко Н.Н. Фармакология системной деятельности мозга. Ростов-на-Дону: Ростовское книжное изд-во, 1975. 152 с.
9. Кондрашова М.Н., Григоренко Е.Д., Бабский А.М. и др. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. Новосибирск: Наука, 1987. С. 40–66.
10. Кулагин Д. А., Болондинский В. К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке // Успехи физиол. наук. 1986. Т. 17. № 1. С. 92–109.

11. *Симонов П.В.* Введение // Индивидуальный мозг. Структурные основы индивидуальных особенностей поведения. М.: Наука, 1993. С. 3–7.
12. *Талалаенко А.Н., Гетманов В.В., Грицюк В.П., Онишиак О.Д.* Роль нейрoхимических механизмов медиального ядра шва в тревожных состояниях, формируемых различными аверсивными воздействиями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1989. Т. 107. № 9. С. 261–265.
13. *Adell A., Garcia-Marques C., Armario A., Gelpi E.* Chronic stress increases serotonin and noradrenaline in rat brain and sensitizes their responses to ulcer acute stress // J. Neurochem. 1988. V. 50. P. 1678–1681.
14. *Barber M., Kasturi B.S., Austin M.E., Patel K.P., Mohankumar S. M. J., Mohankumar P.S.* Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin // Brain Res. 2003. V. 964. P. 128–135.
15. *Jeste D. J., Smith J. P.* Unilateral mesolimbocortical dopamine deprivation decreases locomotion in the open-field and after amphetamine // Pharmacol. Biochem. Behav. 1980. V. 12. № 3. P. 453–457.
16. *Kennet G.A., Yoseph M.N.* The functional importance of increased brain tryptophan in the serotonergic response to restraint stress // Neuropharmacology. 1981. V. 20. P. 39–43.
17. *Pacak K., Palkovits M., Kopin I., Goldstein D.S.* Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary – adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies // Pront. Neuroendocrinol. 1995. V. 16. P. 89–150.
18. *Pol O., Campmany L., Armario A.* Inhibition of catecholamine synthesis with alfa-methyl-p-tyrosine apparatusly increases brain serotonergic activity in the rat: no influence of previous chronic immobilization stress // Pharmacol. Biochem. Behav. 1995. V. 52. P. 107–112.
19. *Porsolt R. D., Bertin A., Blavet N., Deniel M., Jalfre M.* Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents wich modify central catecholamine and serotonin activity // Europ. J. Pharmacol. 1979. V. 57. P. 201–210.
20. *Rosencrans Y.A.* Effects of acute stress on forebrain 5OT-metabolism and pituitary adrenal function // Europ. Pharmacol. 1970. V. 9. № 2. P. 171–175.
21. *Shimada S., Kitayama S., Lin C.L., Patel A., Nanthakumar E., Gregor P., Kuhar M., Uhl G.* Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA // Science. 1991. V. 254. P. 576–578.
22. *Sudac H. S., Maas J. W.* Behavioral-neurochemical correlation in reactive and non-reactive strains of rats // Science. 1964. V. 146. № 3642. P. 418–420.
23. *Tejani-Butt S.M., Par W.P., Yang J.* Effect of repeated novel stressors on depressive behaviour and brain norepinephrine receptor system in Sprague-Dawley and Wistar Kyoto (WKY) rats // Brain Res. 1994. V. 649. P. 27–35.
24. *Thierry A.M., Fecete V., Glowiski Y.* Effects of stress on the metabolism of noradrenaline, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat: Modifications of serotonin metabolism // Europ. J. Pharmacol. 1968. V. 4. P. 384–389.
25. *Van Abeelen J. H. F.* Genotype and the cholinergic control of exploratory behavior in mice // The Genetics of Behavior / Ed. Van Abeelen. J. I. F. Amsterdam: Elsevier, 1974. P. 346–374.