

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВМІСТОМ СЕРОТОНІНУ У МОЗОЧКУ ТА ДЕЯКИХ СТРУКТУРАХ ЕМОЦІОГЕННОЇ ЛІМБІКО-НЕОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ У ЩУРІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ПОВЕДІНКИ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Робота виконана у межах науково-дослідної теми ХНМУ «Вивчення загальних закономірностей патологічних процесів і розробка способів їх корекції», № державної реєстрації 0103U004546.

Вступ. За даними ВОЗ, кожен рік понад 700 000 людей в усьому світі помирає внаслідок насильства [7] та понад 500 000 людей – внаслідок суїциду. У зв'язку з цим, особливої актуальності набуває вивчення нейробіологічних механізмів розвитку агресії та депресії у людини [1, 4, 19] та дослідження генетично детермінованих особливостей нейрогуморального статусу у осіб, схильних до домінантного або субмісивного типу поведінки. Стимули та умови, що запускають та провокують прояви агресивної та депресивної поведінки у людини і тварин можуть бути різними та видоспецифічними [17]. В той же час, нейробіологічні механізми їх розвитку є спільними [9].

Нейрофізіологічні та біохімічні дослідження нейромедіаторного статусу при цих станах стосуються, в основному, структур емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку, до яких, зокрема, належать фронтальна кора та гіпокамп. Відомо, що гіпокамп, як ключова структура емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку, залучається до медіації відповіді на стрес та контролює тривалість цієї відповіді [2, 15]. Фронтальна кора бере участь у контролі тривожних станів, емоцій та поведінки [11]. Вона є однією зі структур, з якими пов'язують контроль агресивної поведінки [6, 20]. В той же час, роль мозочку у механізмах розвитку депресії та агресії практично не досліджено, хоча мозочок, який є важливою структурою у регуляції локомоторної функції організму, вочевидь, має відношення до реалізації агресивної поведінки. Крім того, в останні роки з'явилися роботи, згідно яким мозочок приймає участь у регуляції вищих когнітивних [23] та психоемоційних функцій [12].

Зважаючи на це, а також на значну роль серотоніну у формуванні емоцій та поведінки у людини і тварин [8, 17, 24], **метою** нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку між вмістом серотоніну у мозочку та фронтальній корі/гіпокампі щурів-самців з альтернативними типами поведінки.

Об'єкт і методи дослідження. Робота виконана на 76 самцях лінії Вістар різного віку (трьох-

шести- та дванадцятимісячних), які утримувались у стандартних умовах віварію. Згідно класифікації вікових груп лабораторних тварин [5], щури трьохмісячного віку належать до II періоду (періоду статевого дозрівання, ювенільного); щури шести- та дванадцятимісячного віку – до III періоду – репродуктивного (до молодого та зрілого, відповідно). Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Для розподілу тварин на групи з альтернативними типами поведінки було використано модель емоційного стресу «Сенсорний контакт» [3, 16]. Згідно цієї моделі, щури протягом 5 діб знаходились в умовах індивідуального утримання з метою попередження ефекту групової взаємодії. Потім щури утримувались 2 дні в експериментальних клітках, розділених навпіл прозорою перегородкою з отворами, що забезпечувало умови сенсорного контакту. Тестування типу поведінки починали через 2 дні після адаптації тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства. На період тестування перегородки забирали на 10 хвилин. Тестування проводили протягом 10 днів у другій половині дня (14.00 – 16.00). Відповідно до результатів тестування, щурів було розподілено на 3 групи: агресивні, урівноважені та субмісивні.

Вміст серотоніну у структурах головного мозку визначали флуориметричним мікрометодом [22]. Для екстракції серотоніну 50 мг тканини головного мозку гомогенізували у 1.0 мл HCl-бутанолу. Після центрифугування протягом 10 хв при 2000g супернатант переносили до пробірки, що містила 2.0 мл гептану та 0.25 мл 0.1М HCl. Протягом 10 хв пробірки струшували, центрифугували за тих же самих умов. Після розшарування фаз водну використовували для визначення серотоніну. Дослідження вмісту серотоніну проводили за власною флуоресценцією на спектрофотометрі MPF-4A фірми «Hitachi» (довжина хвилі збудження – 303 нм, довжина хвилі люмінесценції – 330 нм).

Вміст серотоніну (нмоль/г тканини) у головному мозку щурів з альтернативними типами поведінки

Тип поведінки	Фронтальна кора		Гіпокамп		Мозочок	
	Медіана Ме	Квартілі 25%; 75%	Медіана Ме	Квартілі 25%; 75%	Медіана Ме	Квартілі 25%; 75%
Субмісивний	7. 26 ^{*,**}	5. 59; 9. 85	8. 51 ^{*,**}	7. 51; 11. 09	5,92 ^{*,**}	4,89; 6,96
Урівноважений	16. 72	14. 33; 20. 90	17. 54	14. 96; 21. 15	10,83	9,80; 17,54
Домінантний	18. 51	16. 72; 20. 90	19. 08	18. 57; 21. 66	16,50	16,50; 17,05

Примітка: * - $p < 0.05$ порівняно зі щурами з урівноваженим типом поведінки; ** – $p < 0.05$ порівняно зі щурами з доміантним типом поведінки.

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено методами непараметричної статистики за допомогою пакету загального призначення. Для виявлення залежності показника від групи використовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу – критерії Крускала–Уолліса та медіанний тест. Для попарного порівняння груп використовували критерій Манна–Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно отриманим даним, в усіх досліджених структурах у субмісивних щурів усіх вікових груп спостерігалось зниження вмісту СТ порівняно з урівноваженими та доміантними самцями (табл. 1).

Отримані результати узгоджуються з більшістю літературних даних про недостатність серотонінової нейротрансмісії у стані депресії [21]. За літературними даними, лінії щурів, у яких рівень серотоніну у фронтальній корі та стріатумі значно нижчий порівняно з іншими лініями, виявляли більш високі рівні тривожно-подібної поведінки та стрес-реактивності порівняно зі щурами з більш високим вмістом серотоніну [10, 13]. Треба зазначити, що дані літератури стосовно ролі серотоніну у розвитку агресії досить суперечливі. Так, в одних дослідженнях спостерігалася негативна [17], а в інших – позитивна кореляція [24] між агресивністю та концентрацією серотоніну у мозку тварин. У деякій мірі, це протиріччя результатів обумовлено тим, що при дослідженні антиагресивних ефектів агоністів різних типів серотонінових рецепторів часто не враховується локалізація цих рецепторів (на постсинаптичній чи на пресинаптичній мембрані).

Слід зазначити, що серотонінова нейротрансмісія тісно регулюється деякими ауторецепторами, які корегують її шляхом гальмівного впливу за принципом зворотного зв'язку і локалізовані або на тілі клітини (переважно 5-НТ 1А ауторецептори), або на аксонних терміналях (переважно 5-НТ 1В ауторецептори). Надлишкова експресія 5-НТ 1А ауторецепторів залучена до зниження серотонінергічної нейротрансмісії та асоціюється з депресією та суїцидом [6, 20]. У роботі *de Boer et al.* (2005) було доведено, що специфічні антиагресивні ефекти агоністів 5-НТ 1А та 5-НТ 1В рецепторів переважно забезпечуються зменшенням серотонінової трансмісії, тобто агресивність пов'язана з активацією СТ-трансмісії [198].

Припускається різна роль серотоніну в адаптивних формах агресії, таких як соціальне домінування (активація серотонінергічної нейротрансмісії), порівняно з аномальною формою агресії (зниження СТ-ергічної нейротрансмісії) [17]. У людей з імпульсивною агресією та у пацієнтів із суїцидальною поведінкою виявлено зниження у мозку СТ-ергічної трансмісії [14]. Згідно отриманим результатам, у доміантних самців вміст серотоніну був вищим порівняно з урівноваженими (у гіпокампі тварин ювенільного, а також у гіпокампі і фронтальній корі тварин зрілого репродуктивного періоду).

При дослідженні кореляційних зв'язків між вмістом серотоніну у мозочку та структурах емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи виявлено тісний позитивний зв'язок між вмістом серотоніну у мозочку та гіпокампі в усіх досліджуваних групах, за виключенням доміантних щурів зрілого репродуктивного віку (табл. 2). Спостерігалися також тісні позитивні зв'язки між вмістом серотоніну у мозочку та фронтальній корі самців ювенільного та молодого репродуктивного періоду усіх типів поведінки, і у щурів зрілого репродуктивного періоду з урівноваженим типом поведінки (табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між вмістом серотоніну у мозочку та фронтальній корі/гіпокампі щурів різних вікових груп з альтернативними типами поведінки

Тип поведінки \ Вік тварин	3 місяці	6 місяців	12 місяців
	Мозочок – Фронтальна кора		
Урівноважений	0.854 *	0.904 *	0.846 *
Субмісивний	0.820 *	0.720 *	0.664
Домінантний	0.732 *	0.804 *	0.310
Мозочок – Гіпокамп			
Урівноважений	0.750 *	0.829 *	0.842 *
Субмісивний	0.938 *	0.804 *	0.852 *
Домінантний	0.846 *	0.733 *	0.542

Примітка: * – $p < 0.05$ кореляційні зв'язки статистично значущі.

Зважаючи на ці результати та беручи до уваги нейронні зв'язки мозочку з корою мозку та структурами лімбічної системи, можна вважати, що мозочок залучається до формування домінуючого або субмісивного типів поведінки, розвитку агресивних та депресивних станів.

Висновки.

1. В усіх досліджених структурах у субмісивних щурів, незалежно від віку, виявлено достовірне зниження вмісту серотоніну, що свідчить про значення дефіциту цього медіатора для розвитку субмісивного типу поведінки.

2. Спостерігається односпрямованість змін вмісту серотоніну у гіпокампі, фронтальній корі та мозочку, а також тісний кореляційний зв'язок між вмістом серотоніну у мозочку та фронтальній корі/гіпокампі у щурів усіх типів поведінки, що свідчить про залучення мозочку до формування або реалізації субмісивного та домінуючого типів поведінки.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій роботі ми плануємо дослідження ГАМК-ергічної нейротрансмісії у структурах головного мозку у щурів з домінуючим та субмісивним типами поведінки.

Література

1. Бевзюк Д. А. Особенности гипоталамо-гиппокампальных взаимоотношений в процессе формирования агрессивного поведения у крыс / Д. А. Бевзюк // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2007. – №2. – С. 12-17.
2. Берченко О. Г. Роль olfactorius в лимбико-нейрокортикальных механизмах агрессивного поведения / О. Г. Берченко, В. П. Курочка // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2009. – №2. – С. 23-27.
3. Васильева І. М. Оптимізація вибору контролю при використанні моделі «сенсорного контакту» / І. М. Васильева, Л. Д. Попова // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2010. – №3. – С. 37-40.
4. Воробьева Т. М. Системно-нейробиологические механизмы агрессивного поведения / Т. М. Воробьева, С. П. Колядко, Д. А. Бевзюк // Нейронауки : теоретические и клинические аспекты. – 2005. – Т. 1, №1. – С. 20.
5. Лабораторные животные / [Западно И. П., Западно В. И., Захария Е. А., Западно Б. В.]. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с.
6. Albert P. R. Transcriptional dysregulation of 5-HT 1A autoreceptors in mental illness / P. R. Albert, B. L. Francois, F. M. Millar // Mol Brain. – 2011. – № 4. – P. 21.
7. Bartolomeos K., Brown D., Butchart A., Harvey A., Meddings D., Sminkey L. (2007). Third Milestones of a Global Campaign for Violence Prevention Report WHO Library Cataloguing-In-Publication Data. Geneva: World Health Organization.
8. Briley M. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors / M. Briley, C. Moret // Neuropsychiatr Dis. Treat. – 2010. – № 6. – P. 647-655.
9. Brown S. L. The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data / Brown S. L., Steinberg R. L., Van Praag H. M. – New York: Marcer Dekker, 1994. – P. 317-347.
10. Dulawa S. C. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression / S. C. Dulawa, K. A. Holick, B. Gundersen, R. Hen // Neuropsychopharmacology. – 2004. – № 29. – P. 1321-1330.
11. Ferris C. F. Vasopressin and serotonin interactions in the control of agonistic behavior / C. F. Ferris, Y. Delville // Psychoneuroendocrinology. – 1994. – Vol. 19, № 5-7. – P. 593-601.
12. Ito M. Long-term depression. / M. Ito // Annu Rev Neurosci. – 1989. – № 12. – P. 85-102.
13. Hackler E. A. 5-HT(2C) receptor RNA editing in the amygdala of C57BL/6J, DBA/2J, and BALB/cJ mice / E. A. Hackler, D. C. Airey, C. C. Shannon [et al.] // Neurosci. Res. – 2006. – Vol. 55. – P. 96-104.
14. Haller J. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models / J. Haller, M. R. Kruk // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2006. – № 30. – P. 292-303.
15. Herman J. P. Role of the ventral subiculum in stress integration / J. P. Herman, N. K. Mueller // Behav Brain Res. – 2006. – № 174. – P. 215-224.
16. Kudryavtseva N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors male mice / N. N. Kudryavtseva // Aggres. Behav. – 1991. – Vol. 17, № 5. – P. 285-291.
17. Neumann I. D. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links / I. D. Neumann, A. H. Veenema, D. I. Beiderbeck // Front Behav Neurosci. – 2010. – № 4. – P. 1-12.
18. Mc Devitt R. A. Regulation of dorsal raphe nucleus function by serotonin autoreceptors: a behavioral perspective / R. A. Mc Devitt, J. F. Neumaier // J. Chem. Neuroanat. – 2011. – Vol. 41, № 4. – P. 234-246.
19. Popova N. K. Serotonin metabolism and serotonergic receptors in Norway rats selected for low aggressiveness to man / N. K. Popova, A. V. Kulikov, E. M. Nikulina [et al.] // Aggressive Behav. – 1991. – Vol. 14. – P. 207-213.
20. Popova N. K. From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin / N. K. Popova // Neurosci Behav Physiol. – 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 471-475.
21. Ressler K. J. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders / K. J. Ressler, C. B. Nemeroff // Depress Anxiety. – 2000. – Vol. 12, Suppl 1. – P. 2-19.
22. Schlumpf M. Fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in milligram amounts of brain tissue / M. Schlumpf, W. Lichtensteiger, H. Langemann, P. G. Waser, F. Hefti // Biochemical Pharmacology. – 1974. – Vol. 23, № 17. – P. 2437-2446.
23. Steinlin M. Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems / M. Steinlin // Cerebellum. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 607-610.
24. Van Der Vegt B. J. Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats / B. J. Van Der Vegt, N. Liewes, T. I. Cremers [et al.] // Horm. Behav. – 2003. – Vol. 44, № 3. – P. 199-208.

УДК 577. 175. 823:591. 481. 1:57. 084:591. 55

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВМІСТОМ СЕРОТОНІНУ У МОЗОЧКУ ТА ДЕЯКИХ СТРУКТУРАХ ЕМОЦІОГЕНОЇ ЛІМБІКО-НЕОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ У ЩУРІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ПОВЕДІНКИ

Попова Л. Д., Васильєва І. М., Богданова Т. В.

Резюме. Досліджено вміст серотоніну у фронтальній корі, гіпокампі та мозочку щурів-самців ювенільного, молодого та зрілого репродуктивного віку з різними типами поведінки. У щурів із субмісивним типом поведінки, незалежно від віку, виявлено зниження вмісту серотоніну в усіх досліджених структурах мозку порівняно як з урівноваженими, так і доміантними щурами. У доміантних щурів, порівняно з урівноваженими, спостерігалася тенденція до зростання вмісту серотоніну, яка була статистично вірогідною для гіпокампу тварин ювенільного та гіпокампу і фронтальної кори зрілого репродуктивного періоду. Встановлено існування тісних позитивних кореляційних зв'язків між вмістом серотоніну у мозочку та гіпокампі в усіх досліджених групах, за виключенням доміантних щурів зрілого репродуктивного віку, а також між вмістом серотоніну у мозочку та фронтальній корі у самців ювенільного та молодого репродуктивного віку усіх типів поведінки і у щурів зрілого репродуктивного періоду з урівноваженим типом поведінки.

Ключові слова: серотонін, мозочок, гіпокамп, фронтальна кора, доміантні та субмісивні щури-самці.

УДК 577. 175. 823:591. 481. 1:57. 084:591. 55

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ СЕРОТОНИНА В МОЗЖЕЧКЕ И НЕКОТОРЫХ СТРУКТУРАХ ЭМОЦИОГЕННОЙ ЛИМБИКО-НЕОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА У КРЫС С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ПОВЕДЕНИЯ

Попова Л. Д., Васильєва И. М., Богданова Т. В.

Резюме. Исследовано содержание серотонина во фронтальной коре, гиппокампе и мозжечке крыс-самцов ювенильного, молодого и зрелого репродуктивного возраста с разными типами поведения. У крыс с субмиссивным типом поведения, независимо от возраста, обнаружено снижение содержания серотонина во всех исследуемых структурах по сравнению как с уравновешенными, так и доминантными крысами. У доминантных животных, по сравнению с уравновешенными, наблюдалась тенденция к возрастанию содержания серотонина, которая была статистически достоверной для гиппокампа животных ювенильного, а также для гиппокампа и фронтальной коры животных зрелого репродуктивного периода. Установлено существование тесных позитивных корреляционных связей между содержанием серотонина в мозжечке и гиппокампе во всех исследованных группах, кроме доминантных крыс зрелого репродуктивного периода, а также между содержанием серотонина в мозжечке и фронтальной коре у самцов ювенильного и молодого репродуктивного возраста всех типов поведения и у крыс зрелого репродуктивного периода с уравновешенным типом поведения.

Ключевые слова: серотонин, мозжечок, гиппокамп, фронтальная кора, доминантные и субмиссивные крысы-самцы.

UDC 577. 175. 823:591. 481. 1:57. 084:591. 55

Correlation between Serotonin Contents in Cerebellum and Some Regions of Emotiogenic Limbicocortical System of Brain in Rats with Differents Behaviour Types

Popova L. D., Vasyli'eva I. M., Bogdanova T. V.

Abstract. Aggression and suicide are significant problems of modern society. Every year more than 700000 people world-wide die because of assault. Suicide is an important public health problem and major depressive disorders increase a risk for suicide.

The study of neurohumoral status features in animals predisposed to dominant or submissive types of behaviour is very important for understanding the mechanisms of aggressive and depressive state development in humans. Neurophysiological and biochemical investigations of neuromediator status in these states concerned mainly the regions of emotiogenic limbicocortical system of brain but cerebellar implication in aggression and depression development was not investigated. Cerebellum is important region in regulation of motor function and is obviously involved in aggressive behaviour realization. Moreover according to recent advances in cerebellar research it participates in regulation of the highest cognitive and psychoemotional functions.

Objective was the investigation of correlation between serotonin contents in cerebellum and frontal cortex/hippocamp in rat males with alternative behaviour types.

Experiments were carried out on 76 rat males (three-, six- and twelve- month – old), bred and kept under standard vivarium conditions. According to classification of age groups of laboratory animals, three-month-old rats belong to II period (juvenile), six- and twelve- month – old rats to III – reproductive (to young reproductive and mature reproductive respectively). The sensory contact model with some modifications was used to separate animals with alternative types of behaviour. According to results of testing, the animals were separated into 3 groups: dominant, balanced and submissive. Serotonin content in brain regions was determined by fluorometric micromethod (Schlumpf M. et al., 1974). Data were analyzed by standard statistica software using Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and Spearman tests.

According to results obtained the serotonin level was significantly decreased in all investigated brain regions of rats with submissive behaviour type versus both balanced and dominant ones. In dominant animals versus to balanced ones the tendency to the increase of serotonin content was observed that was statistically significant for hippocamp of juvenile rats and for hippocamp and frontal cortex of mature reproductive period animals.

Strong positive correlations were revealed between serotonin contents in cerebellum and hippocamp in all investigated groups excepting dominant rats of mature reproductive period. Strong positive correlations were also observed between serotonin contents in cerebellum and frontal cortex of males of juvenile and young reproductive period of all behaviour types and of mature reproductive period males with balanced type of behaviour.

The decrease of serotonin content in all investigated brain regions in submissive rats independently of age indicates the importance of serotonin deficiency in submissive behaviour type formation. The same direction of serotonin content changes in hippocamp, frontal cortex and cerebellum, strong correlation between serotonin content in cerebellum and frontal cortex/hippocamp of all behaviour type rats is evidence of cerebellum involving in formation or realization of submissive and dominant behaviour types.

Key words: serotonin, cerebellum, hippocamp, frontal cortex, dominant and submissive rat males.

Рецензент – проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 1. 11. 2013 р.