

УДК 616.092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321621>

Научная статья



Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора

И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Поиск новых препаратов, потенциально способных купировать развитие патологических зависимостей, — актуальная задача экспериментальной психофармакологии.

Цель — изучить участие центральных моноаминергических систем в механизмах блокирующего действия препарата SB-408124 на самостимуляцию латерального гипоталамуса, активированную психостимулятором β-фенил-изопропиламин (ФИПА).

Материалы и методы. Крысам-самцам линии Вистар на фоне предварительно введенного психостимулятора (ФИПА, 1 мг/кг в/бр) в центральное ядро миндалины или в ядро ложа конечной полоски (bed nucleus of the stria terminalis — BNST) унилатерально вводили антагонист орексина SB-408124 (1 мкг/мкл). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией в префронтальной коре, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме левой и правой сторон мозга отдельно определяли содержание моноаминов и их метаболитов: норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ), диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

Результаты. На фоне ФИПА микроинъекции SB-408124 в правое центральное ядро миндалины вызывали следующие эффекты: в префронтальной коре — повышение уровня ГВК и 5-ГТ справа, а 5-ГИУК — слева; в гиппокампе — билатеральное возрастание содержания НА и ГВК, а 5-ГТ — справа; в стриатуме — билатеральное повышение уровня ДА и левостороннее повышение ГВК, 5-ГТ и 5-ГИУК. Микроинъекции в левое центральное ядро миндалины вызывали: в стриатуме — правостороннее снижение уровня НА и возрастание 5-ГТ, а также левостороннее снижение уровня ДА и ДОФУК; в обонятельном бугорке — левостороннее повышение ГВК. Микроинъекции в правое BNST вызывали: в префронтальной коре — левостороннее снижение уровня НА и ДА, в стриатуме — билатеральное снижение уровня ДОФУК, правостороннее повышение 5-ГТ и левостороннее — 5-ГИУК; в обонятельном бугорке — левостороннее повышение уровня ГВК. Микроинъекции в левое BNST вызывали в левом стриатуме повышение уровня 5-ГТ; в левом обонятельном бугорке — снижение уровня ДОФУК и 5-ГИУК.

Заключение. Правосторонние микроинъекции вызывают большее число изменений показателей обмена моноаминов, чем левосторонние. Введение SB-408124 в правые структуры расширенной миндалины увеличивает содержание 5-ГИУК в левом стриатуме, при этом микроинъекции в BNST приводят к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины — в контралатеральном.

Ключевые слова: антагонист орексина; BNST; центральное ядро миндалины; моноамины; асимметрия головного мозга.

Как цитировать:

Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 49–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321621>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321621>

Research Article

Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action

Inessa V. Karpova, Eugeny R. Bychkov, Andrei A. Lebedev, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The search for new drugs potentially effective in stopping the development of pathological addictions is an urgent task of experimental psychopharmacology.

AIM: To examine the participation of brain monoaminergic systems in the mechanisms of the blocking effect of SB-408124 on the self-stimulation of the lateral hypothalamus activated with the psychostimulant β -phenylisopropylamine (PIPA) treatment.

MATERIALS AND METHODS: Male Wistar rats pre-administered with psychostimulant (PIPA, 1 mg/kg intraperitoneally) were unilaterally injected with an orexin antagonist SB-408124 (1 μ g in 1 μ L) into the central nucleus of the amygdala or the bed nucleus of the stria terminalis (BNST). High-performance liquid chromatography with electrochemical detection was used to determine the levels of monoamines and their metabolites: norepinephrine (NA), dopamine (DA), serotonin (5-HT), dioxyphenylacetic (DOPAC), homovaniline (HVA), and 5-hydroxyindolacetic (5-HIAA) acids on the left and right sides of the prefrontal cortex, hippocampus, striatum, and olfactory tubercle.

RESULTS: Under the action of PIPA, microinjections of SB-408124 into the right central nucleus of the amygdala induced the following effects: prefrontal cortex, an increase in the levels of HVA and 5-HT on the right side and 5-HIAA on the left; hippocampus, bilateral increase in the levels of NA and HVA and 5-HT on the right; striatum, bilateral increase in the level of DA and the left-sided increase in HVA, 5-HT, and 5-HIAA. Microinjections into the left central nucleus of the amygdala caused a right-sided decrease in NA levels, an increase in 5-HT levels, and a left-sided decrease in DA and DOPAC levels in the striatum and a left-sided increase in HVA level in the olfactory tubercle. Microinjections into the right BNST caused a left-sided decrease in the levels of NA and DA in the prefrontal cortex, bilateral decrease in DOPAC levels, a right-sided increase in 5-HT levels, and a left-sided increase in 5-HIAA levels in the striatum; and a left-sided increase in HVA levels in the olfactory tubercle. Microinjections into the left BNST caused increased 5-HT levels in the left striatum and decreased DOPAC and 5-HIAA levels in the left olfactory tubercle.

CONCLUSIONS: Right-sided microinjections cause a greater number of changes in monoamine metabolism than left-sided ones. The introduction of SB-408124 into the right structures of the enlarged amygdala increases 5-HIAA levels in the left striatum, whereas microinjections in BNST lead to increased 5-HT levels in the ipsilateral striatum and in the contralateral in the central nucleus of the amygdala

Keywords: BNST; brain asymmetry; central amygdala nucleus; monoamines; orexin antagonist.

To cite this article:

Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):49–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321621>

Received: 11.02.2023

Accepted: 15.03.2023

Published: 30.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Поиск новых препаратов, потенциально способных купировать развитие патологических зависимостей — одна из актуальных задач экспериментальной психофармакологии. Одной из моделей зависимого поведения у животных является самостимуляция латерального гипоталамуса через предварительно вживленные электроды, которая значительно усиливается при внутрибрюшинном введении психостимулятора [1, 2]. Выяснено, что данный эффект блокируется при локальном введении антагониста орексиновых рецепторов первого типа (OX1R) — SB-408124 в структуры расширенной миндалины — в ее центральное ядро [3] и ядро ложка конечной полоски (bed nucleus of stria terminalis — BNST) [4].

Цель исследования — изучить участие центральных моноаминергических систем в механизмах блокирующего действия препарата SB-408124 на самостимуляцию латерального гипоталамуса, активированную психостимулятором β-фенилизопропиламином (ФИПА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 25 взрослых половозрелых самцах крыс линии Вистар весом 350–400 г. Перед началом экспериментов животные были разделены на следующие группы: 11 крыс не подвергали хирургическому воздействию, а на остальных 25 животных моделировали условия, в которых ранее было изучено действие антагониста орексина на усиленную самостимуляцию [3, 4]. Для этого под нембуталовым наркозом крысам в латеральный гипоталамус билатерально вживляли монополярные нихромовые электроды в стеклянной изоляции, а в структуры расширенной миндалины унилатерально — направляющие канюли из нержавеющей стали диаметром 0,2 мм. Координаты для вживления определяли по атласу [5]. Электроды вживляли по координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, H = 8,4 мм от поверхности черепа [6, 7], направляющие в центральное ядро миндалины — по координатам: AP = 2,8 мм назад от брегмы, SD = 3,9 мм латерально от сагиттального шва, H = 8,2 мм от поверхности черепа [3], а в BNST — AP = 0,5 мм назад от брегмы, SD = 1,5 мм латерально от сагиттального шва, H = 6,7 мм от поверхности черепа [4]. После операции вплоть до окончания эксперимента животных содержали в индивидуальных жилых клетках.

Эксперименты проводили не ранее 10 дней после операции. В день эксперимента 5 неоперированным и всем 20 оперированным животным внутрибрюшинно вводили психостимулятор β-фенилизопропиламин (ФИПА, 1 мг/кг в/бр), через 10 мин через вживленные канюли 8 крысам (4 — в левое и 4 — в правое) в центральное ядро миндалины, а 11 (5 — в левое и 6 — в правое) BNST локально вводили SB-408124 (Sigma-Aldrich, США)

в дозе 1 мг/1 мкл на крысу, в течение 30 с [3, 4]. Стимуляцию латерального гипоталамуса в данном эксперименте не проводили. В качестве контрольной группы ложноперированных животных, находящихся под действием психостимулятора, были использованы 6 оперированных крыс, которые не получали микроинъекций препарата. Через 15 мин после микроинъекции крыс декапитировали. Ложноперированных и интактных крыс, получавших только ФИПА, декапитировали через 25 мин после введения данного препарата. Пять интактных крыс, не получавших инъекций ФИПА, также декапитировали.

Из левой и правой половин мозга крыс выделяли префронтальную кору, обонятельный бугорок, стриатум и гиппокамп. Содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе Beckman Coulter (Beckman Coulter Inc., США) [8]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 (Rheodyne LLC, США) с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex (4,6 × 250,0 мм) с сорбентом Sphere Clone 5 u ODS(2) (Phenomenex Inc., США) и амперометрический детектор LC-4C BAS (Bioanalytical Systems Inc., США). Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале + 0,70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитратно-фосфатный буфер с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ EDTA и 7,5 % ацетонитрила (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 мин.

Показатели, измеренные в одноименных левых и правых структурах, анализировали отдельно. В общей сложности статистической обработке подлежали по меньшей мере 72 переменных, из которых 48 были полностью независимыми (концентрации анализируемых веществ), а 24 представляли собой соотношения метаболит/медиатор.

Результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism (GraphPad Software Inc. США), версия 6.0. Для определения соответствия формы распределения нормальному применяли критерий Колмогорова — Смирнова, объединяя все данные, относящиеся к конкретному показателю, измеренному в каждой структуре мозга с определенной стороны. Различия между группами оценивали с использованием метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), применяя в качестве апостериорного тест наименьшей значимой разницы Фишера. Аналогичные данные, соответствующие левой и правой стороне мозга, сравнивали попарно, используя парный *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Эффективность право- и левосторонних микроинъекций оценивали по доле выявленных различий между группами крыс, получавших психостимулятор,

от общего числа независимых переменных ($n = 48$). Различия эффективности лево- и правосторонних микроинъекций оценивали, используя метод сравнения вероятностей двух биномиальных распределений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали отсутствие различий в показателях обмена моноаминов у неоперированных и ложнооперированных крыс, получавших ФИПА. Поэтому все животные, которым вводили ФИПА, не получавшие микроинъекций SB-408124, были объединены в одну группу. Известно, что психостимуляторы амфетаминового ряда преимущественно воздействуют на катехоламинергические системы [10]. Однако в наших экспериментах ФИПА не влиял на уровень НА ни в одной из исследованных областей мозга, а его действие на содержание ДА проявилось только в подкорковых структурах (табл. 1–8). При этом уровень ДА билатерально повышался только в обонятельном

бугорке ($p < 0,05$, рис. 1, табл. 3, 7), а в стриатуме данный эффект проявлялся только с левой стороны ($p < 0,05$, рис. 2, табл. 4, 8). Поскольку соотношение ГВК/ДА в левом стриатуме снижалось ($p < 0,01$, см. рис. 2, табл. 4, 8), можно предположить, что повышенное содержание ДА связано с левосторонним снижением выброса данного медиатора.

В префронтальной коре ФИПА значимо снижал уровень 5-ГИУК ($p < 0,05$, рис. 3, табл. 1, 5). В гиппокампе психостимулятор не вызывал статистически значимых изменений показателей обмена моноаминов, однако приводил к появлению асимметрии с преобладанием содержания ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК ($p < 0,05$, рис. 4, табл. 2, 6) с правой стороны.

Эффекты введения SB-408124 в центральное ядро миндалины зависели от стороны инъекции, чаще всего проявлялись только на одной стороне мозга. Единственной «зеркально симметричной» реакцией на данное воздействие было повышение уровня 5-ГТ в контралатеральном стриатуме ($p < 0,05$ слева и $p = 0,0524$ справа, рис. 5, табл. 4). Более того, в стриатуме и гиппокампе при введении SB-408124 в левое и правое центральное

Таблица 1. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в префронтальной коре у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 1. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the prefrontal cortex in male Wistar rats upon unilateral injection of SB-408124 into the central amygdala nucleus

Воздействие психостимулятора	-		β-фенилизпропиламин 1 мг/кг, внутривенно							
	-		ипси-		контра-		контра-		ипси-	
Сторона микроинъекции ¹	-		-		-		-		-	
Группа животных	интактные		β-фенилизпропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины		SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины			
	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,516 ± 0,050	0,335 ± 0,077 (#)AC $p = 0,0578$	0,417 ± 0,061	0,357 ± 0,060	0,173 ± 0,134 ^{#*}	0,368 ± 0,251	0,495 ± 0,117 [#]	0,523 ± 0,103		
ДА	0,438 ± 0,114	0,396 ± 0,112	0,424 ± 0,076	0,352 ± 0,076	0,244 ± 0,145	0,294 ± 0,210	0,472 ± 0,202	0,409 ± 0,176		
ДОФУК	0,443 ± 0,142	0,461 ± 0,126	0,392 ± 0,097	0,404 ± 0,085	0,246 ± 0,197	0,339 ± 0,279	0,674 ± 0,232	0,569 ± 0,187		
ДОФУК/ДА	1,045 ± 0,114	1,294 ± 0,235	0,885 ± 0,108	1,097 ± 0,149	0,675 ± 0,249	0,812 ± 0,169	1,194 ± 0,123	1,205 ± 0,244		
ГВК	0,042 ± 0,028	0,003 ± 0,003	0,018 ± 0,012	0,012 ± 0,011	0,099 ± 0,099	0,011 ± 0,011 [#]	0,060 ± 0,060	0,083 ± 0,053 ^{#*&}		
ГВК/ДА	0,425 ± 0,380	0,087 ± 0,086	0,081 ± 0,052	0,034 ± 0,031	0,717 ± 0,717	0,097 ± 0,097	0,988 ± 0,988	0,429 ± 0,254		
5-ГТ	0,110 ± 0,026	0,085 ± 0,012	0,097 ± 0,017	0,084 ± 0,005	0,119 ± 0,030	0,125 ± 0,044	0,175 ± 0,061	0,149 ± 0,039 ^{*&}		
5-ГИУК	0,293 ± 0,088	0,206 ± 0,039	0,125 ± 0,017 [*]	0,125 ± 0,015 [*]	0,192 ± 0,113	0,256 ± 0,161	0,407 ± 0,140 ^{&}	0,320 ± 0,149		
5-ГИУК/5-ГТ	2,779 ± 0,572	2,585 ± 0,604	1,745 ± 0,390	1,555 ± 0,217	1,309 ± 0,489	1,760 ± 0,526	2,014 ± 0,324	2,730 ± 1,078		

* $p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; & $p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизпропиламин (ФИПА); # $p < 0,05$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в центральное ядро миндалины с той же стороны мозга, и таким же показателем после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA; (AC) $p = 0,0578$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по парному t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

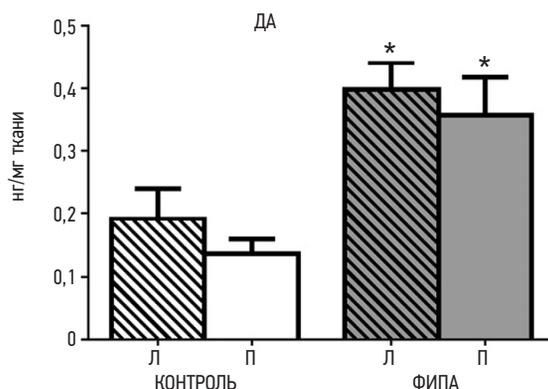


Рис. 1. Изменение уровня дофамина (ДА) в обонятельном бугорке под действием β-фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β-фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. **p* < 0,05 — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных по *t*-критерию Стьюдента

Fig. 1. Changes in the level of dopamine (DA) in the olfactory tubercle under the action of β-phenylisopropylamine. Animal groups: control, received physiological solution; ФИПА, received β-phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. **p* < 0.05, significant differences from the corresponding parameter measured in intact animals by Student's *t*-test

Таблица 2. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в гиппокампе у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 2. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the hippocampus of male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the central nucleus of the amygdala

Воздействие психостимулятора	β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривенно							
	-		-		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона микроинъекции ¹	-		-		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины		SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины	
	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,397 ± 0,141	0,250 ± 0,092	0,393 ± 0,108	0,452 ± 0,072 ^{#AC}	0,383 ± 0,088	0,445 ± 0,096 [#]	0,952 ± 0,314 ^{*&}	0,894 ± 0,112 ^{###&&}
ДА	0,311 ± 0,106	0,253 ± 0,086	0,229 ± 0,056	0,307 ± 0,061 ^{#AC}	0,272 ± 0,083	0,339 ± 0,088	0,473 ± 0,369	0,495 ± 0,052
ДОФУК	0,435 ± 0,183	0,354 ± 0,182	0,334 ± 0,079	0,445 ± 0,074	0,367 ± 0,059	0,458 ± 0,177	0,801 ± 0,372 (^{&}) <i>p</i> = 0,0658	0,820 ± 0,253 ([*]) <i>p</i> = 0,059 (^{&}) <i>p</i> = 0,0895
ДОФУК/ДА	1,096 ± 0,272	1,254 ± 0,438	1,277 ± 0,191	1,963 ± 0,326	1,462 ± 0,181	1,195 ± 0,249	2,200 ± 0,000	1,792 ± 0,446
ГВК	0,090 ± 0,031	0,134 ± 0,054	0,069 ± 0,020	0,074 ± 0,014	0,136 ± 0,042	0,105 ± 0,055 [#]	0,201 ± 0,048 ^{*&&}	0,376 ± 0,107 ^{###&&}
ГВК/ДА	0,477 ± 0,160	0,450 ± 0,108	0,273 ± 0,097	0,320 ± 0,111	0,509 ± 0,140	0,291 ± 0,183 [#]	0,546 ± 0,308	0,907 ± 0,100 ^{##&}
5-ГТ	0,098 ± 0,028	0,082 ± 0,026	0,085 ± 0,018	0,121 ± 0,022 ^{##AC}	0,122 ± 0,021	0,086 ± 0,021 ^{##}	0,131 ± 0,038	0,287 ± 0,098 ^{###&&}
5-ГИУК	0,234 ± 0,038	0,247 ± 0,034	0,177 ± 0,019	0,217 ± 0,012 ^{#AC}	0,212 ± 0,047	0,139 ± 0,027 ^{##*(&)} <i>p</i> = 0,0728	0,289 ± 0,021	0,282 ± 0,058 ^{##}
5-ГИУК/5-ГТ	3,063 ± 0,689	3,386 ± 0,741	2,778 ± 0,480	2,697 ± 0,602	1,754 ± 0,281	1,88 ± 0,50 ^{#AC}	1,832 ± 0,257	1,271 ± 0,278 ([*]) <i>p</i> = 0,0780

p* < 0,05, **p* < 0,001, (^{*})*p* > 0,05 — отличия от соответствующего показателя интактных животных; [&]*p* < 0,05, ^{&&}*p* < 0,01, ([&])*p* > 0,05 — отличия от соответствующего показателя животных, получавших β-фенилизопропиламин (ФИПА); [#]*p* < 0,05, ^{##}*p* < 0,01 — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 по результатам ANOVA; ^{#AC}*p* < 0,05, ^{##AC}*p* < 0,01 — различия между показателями левой и правой стороны мозга по парному *t*-критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

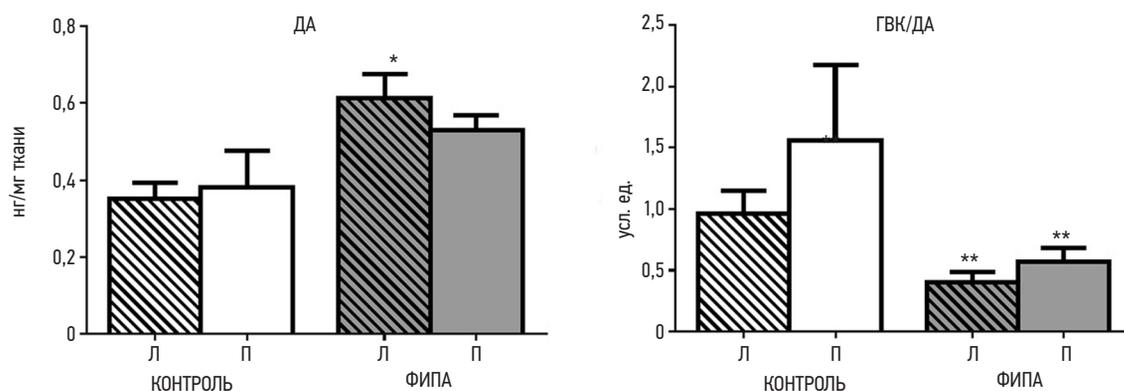


Рис. 2. Изменение уровня дофамина (ДА) и соотношения гомованилиновой кислоты и дофамина (ГВК/ДА) в стриатуме под действием β -фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β -фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных по t -критерию Стьюдента

Fig. 2. Changes in dopamine (ДА) level and the homovanillic acid-to-dopamine ratio (ГВК/ДА) in the striatum under the action of β -phenylisopropylamine. Animal groups: control animals received saline, whereas ФИПА animals received β -phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, significant differences from the corresponding parameters measured in intact animals by Student's t -test

Таблица 3. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в обонятельном бугорке у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 3. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the olfactory tubercle in male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the central nucleus of the amygdala

Воздействие психостимулятора	-		β -фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривенно					
	-		-		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона микроинъекции ¹	-		-		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Группа животных	интактные		β -фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины		SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины	
	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,184 ± 0,037	0,096 ± 0,026	0,344 ± 0,054	0,283 ± 0,074	0,417 ± 0,144	0,525 ± 0,062** (^{&}) $p = 0,0690$	0,396 ± 0,055	0,455 ± 0,172*
ДА	0,192 ± 0,049	0,136 ± 0,023	0,398 ± 0,042*	0,358 ± 0,059*	0,392 ± 0,175	0,475 ± 0,133**	0,396 ± 0,114	0,387 ± 0,071*
ДОФУК	0,556 ± 0,102	0,475 ± 0,110	0,800 ± 0,097	0,669 ± 0,120	0,736 ± 0,250	1,028 ± 0,072* (^{&}) $p = 0,0789$	0,671 ± 0,149	0,854 ± 0,187 (^{#AC}) $p = 0,0584$ ([*]) $p = 0,0887$
ДОФУК/ДА	2,732 ± 0,682	2,409 ± 0,438	2,081 ± 0,204	1,779 ± 0,239	1,719 ± 0,279	3,989 ± 2,182	1,835 ± 0,388	2,156 ± 0,253
ГВК	0,060 ± 0,038	0,103 ± 0,052	0,050 ± 0,027	0,124 ± 0,038	0,250 ± 0,142 ** ^{&}	0,161 ± 0,087	0,034 ± 0,028 [#]	0,131 ± 0,044
ГВК/ДА	0,759 ± 0,491	0,794 ± 0,366	0,182 ± 0,107	0,408 ± 0,175	0,794 ± 0,472	0,333 ± 0,123	0,164 ± 0,149	0,313 ± 0,115
5-ГТ	0,142 ± 0,031	0,138 ± 0,027	0,193 ± 0,025	0,191 ± 0,018	0,176 ± 0,046	0,158 ± 0,024	0,169 ± 0,025	0,183 ± 0,038
5-ГИУК	0,304 ± 0,031	0,261 ± 0,052	0,362 ± 0,040	0,316 ± 0,019	0,339 ± 0,068	0,401 ± 0,044*	0,313 ± 0,035	0,375 ± 0,073
5-ГИУК/5-ГТ	1,665 ± 0,398	2,126 ± 0,521	1,896 ± 0,245	1,783 ± 0,171	2,057 ± 0,243	2,685 ± 0,405	1,926 ± 0,266	2,153 ± 0,28

(*) $p = 0,0887$, * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; [&] $p < 0,05$, ([&]) $p > 0,05$ (выраженные тенденции, конкретные значения p указаны в таблице) — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β -фенилизопропиламин (ФИПА); # $p < 0,05$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 — по результатам ANOVA; (^{#AC}) $p = 0,0584$ — различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга по парному t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

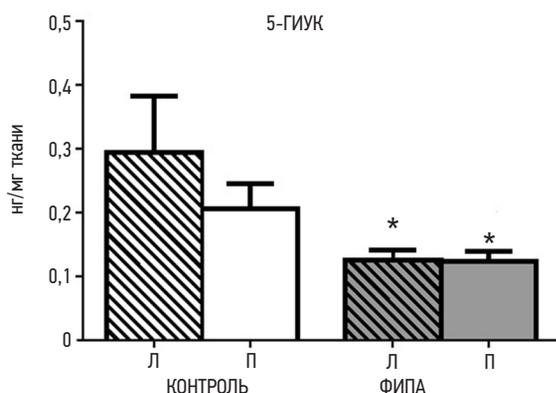


Рис. 3. Изменение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в префронтальной коре под действием β-фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β-фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. **p* < 0,05 — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных по *t*-критерию Стьюдента

Fig. 3. Change in 5-hydroxyindoleacetic acid (5-ГИУК) level in the prefrontal cortex under the action of β-phenylisopropylamine. Animal groups: control animals received saline, whereas ФИПА animals received β-phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. **p* < 0.05, significant differences from the corresponding parameter measured in intact animals by Student's *t*-test

Таблица 4. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в стриатуме у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 4. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the striatum of male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the central nucleus of the amygdala

Воздействие психостимулятора	β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривенно							
	—		—		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона микроинъекции ¹	—		—		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины		SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины	
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,497 ± 0,095	0,467 ± 0,078	0,434 ± 0,050	0,473 ± 0,063	0,356 ± 0,130	0,230 ± 0,083 (#) <i>p</i> = 0,064 (*) <i>p</i> = 0,0633&	0,471 ± 0,084	0,489 ± 0,051 (#) <i>p</i> = 0,0640
ДА	0,353 ± 0,040	0,381 ± 0,095	0,614 ± 0,061*	0,530 ± 0,039	0,253 ± 0,073##&	0,609 ± 0,209	0,952 ± 0,286###**&	1,069 ± 0,496*-&
ДОФУК	1,338 ± 0,198	1,269 ± 0,178	1,251 ± 0,109	1,295 ± 0,107	0,556 ± 0,156####&	0,693 ± 0,255	1,700 ± 0,182###	2,392 ± 1,008
ДОФУК/ДА	2,670 ± 0,244	3,441 ± 0,780	2,274 ± 0,313	2,626 ± 0,337	1,625 ± 0,730	1,179 ± 0,353**&	2,060 ± 0,366	2,381 ± 0,175
ГВК	0,342 ± 0,027	0,344 ± 0,046	0,233 ± 0,050	0,247 ± 0,047	0,262 ± 0,017#	0,315 ± 0,070	0,550 ± 0,113##&	0,376 ± 0,107
ГВК/ДА	0,959 ± 0,189	1,558 ± 0,620	0,400 ± 0,084*	0,569 ± 0,111	1,563 ± 0,341###&	0,698 ± 0,284	0,703 ± 0,224	0,560 ± 0,196# (*) <i>p</i> = 0,0612
5-ГТ	0,168 ± 0,024	0,098 ± 0,033	0,125 ± 0,030	0,112 ± 0,021	0,165 ± 0,026 (#) <i>p</i> = 0,0583	0,194 ± 0,029* (&) <i>p</i> = 0,0524	0,259 ± 0,033*(&#) <i>p</i> = 0,0583	0,177 ± 0,036#AC
5-ГИУК	0,268 ± 0,028	0,206 ± 0,027	0,231 ± 0,022	0,231 ± 0,018	0,188 ± 0,016#	0,238 ± 0,023	0,361 ± 0,136# (&) <i>p</i> = 0,0533	0,241 ± 0,080#AC
5-ГИУК/5-ГТ	1,661 ± 0,132	3,251 ± 0,827	1,772 ± 0,419	2,218 ± 0,354	1,215 ± 0,190	1,260 ± 0,311*	1,738 ± 1,233	1,283 ± 0,154*

p* < 0,05, *p* < 0,01, (*)*p* > 0,05 — отличия от соответствующего показателя интактных животных; &*p* < 0,05, &&*p* < 0,01, &&&*p* < 0,001, (&)*p* > 0,05 — отличия от соответствующего показателя животных, получавших β-фенилизопропиламин (ФИПА); #*p* < 0,05, ##*p* < 0,01, ###*p* < 0,001, (&#)*p* > 0,05 — различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 — по результатам ANOVA; #AC*p* < 0,05 — различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга по парному *t*-критерию Стьюдента. НА — норадrenalин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

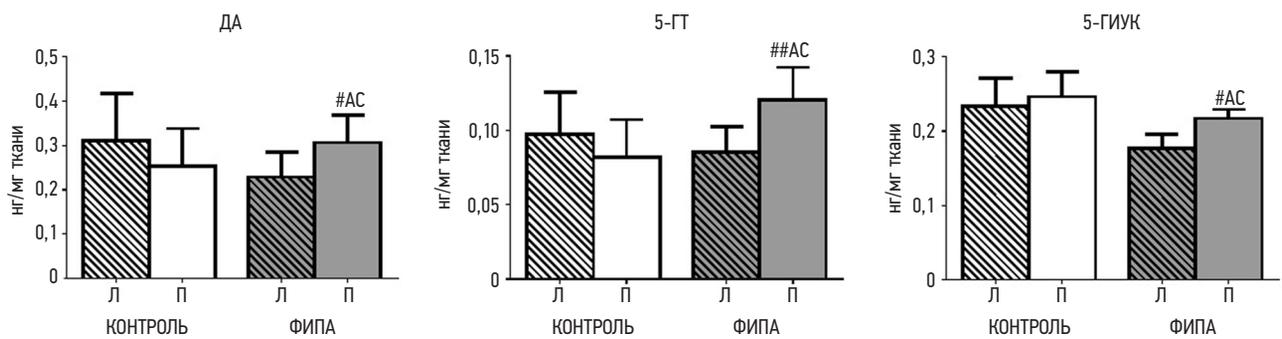


Рис. 4. Появление асимметрии содержания дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в гиппокампе под действием β -фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β -фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. $^{#AC}p < 0,05$, $^{##AC}p < 0,01$ — проявления асимметрии (различия между аналогичными показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента

Fig. 4. Asymmetry in the levels of dopamine (ДА), serotonin (5-ГТ), and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-ГИУК) in the hippocampus under the action of β -phenylisopropylamine. Animal groups: control animals received saline, whereas ФИПА animals received β -phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. $^{#AC}p < 0,05$, $^{##AC}p < 0,01$, manifestations of asymmetry (differences between similar parameters on the left and right sides of the brain) by Student's t -criterion

Таблица 5. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в префронтальной коре у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 5. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the prefrontal cortex in male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	-		β -фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривенно							
	-		ипси-		контра-		контра-		ипси-	
Сторона микроинъекции ¹	-		-		-		-		-	
Группа животных	интактные		β -фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST		SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST			
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,516 ± 0,050	0,335 ± 0,077	0,417 ± 0,061	0,357 ± 0,060	0,331 ± 0,031 [#]	0,425 ± 0,051 [#]	0,063 ± 0,044 ^{####&&&}	0,127 ± 0,062 [#]	0,127 ± 0,062 [#]	0,0530 [®]
ДА	0,438 ± 0,114	0,396 ± 0,112	0,424 ± 0,076	0,352 ± 0,076	0,450 ± 0,192 [#]	0,472 ± 0,104	0,078 ± 0,049 ^{#*&}	0,267 ± 0,142		
ДОФУК	0,443 ± 0,142	0,461 ± 0,126	0,392 ± 0,097	0,404 ± 0,085	0,524 ± 0,138 [#]	0,492 ± 0,084	0,100 ± 0,068 [#]	0,334 ± 0,162		
ДОФУК/ДА	1,045 ± 0,114	1,294 ± 0,235	0,885 ± 0,108	1,097 ± 0,149	1,080 ± 0,217	1,149 ± 0,232	0,926 ± 0,278	1,131 ± 0,266		
ГВК	0,042 ± 0,028	0,003 ± 0,003	0,018 ± 0,012	0,012 ± 0,011	0,065 ± 0,065	0,083 ± 0,080	0,026 ± 0,026	0,024 ± 0,021		
ГВК/ДА	0,425 ± 0,380	0,087 ± 0,086	0,081 ± 0,052	0,034 ± 0,031	0,187 ± 0,187	0,102 ± 0,097	0,000 ± 0,000	0,189 ± 0,116		
5-ГТ	0,110 ± 0,026	0,085 ± 0,012	0,097 ± 0,017	0,084 ± 0,005	0,154 ± 0,069	0,116 ± 0,041	0,085 ± 0,021	0,091 ± 0,041		
5-ГИУК	0,293 ± 0,088	0,206 ± 0,039	0,125 ± 0,017 [*]	0,125 ± 0,015 [*]	0,180 ± 0,046	0,154 ± 0,042	0,049 ± 0,015 ^{**}	0,088 ± 0,023 [*]		
5-ГИУК/5-ГТ	2,779 ± 0,572	2,585 ± 0,604	1,745 ± 0,390	1,555 ± 0,217 [*]	1,937 ± 0,824	1,658 ± 0,506	0,930 ± 0,290 [*]	1,303 ± 0,293 [*]		

^{*} $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,01$, ^{***} $p < 0,001$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; ^(®) $p = 0,0530$, [®] $p < 0,05$, ^{##&&} $p < 0,001$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β -фенилизопропиламин; [#] $p < 0,05$ — различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в BNST с той же стороны мозга, и таким же показателем после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

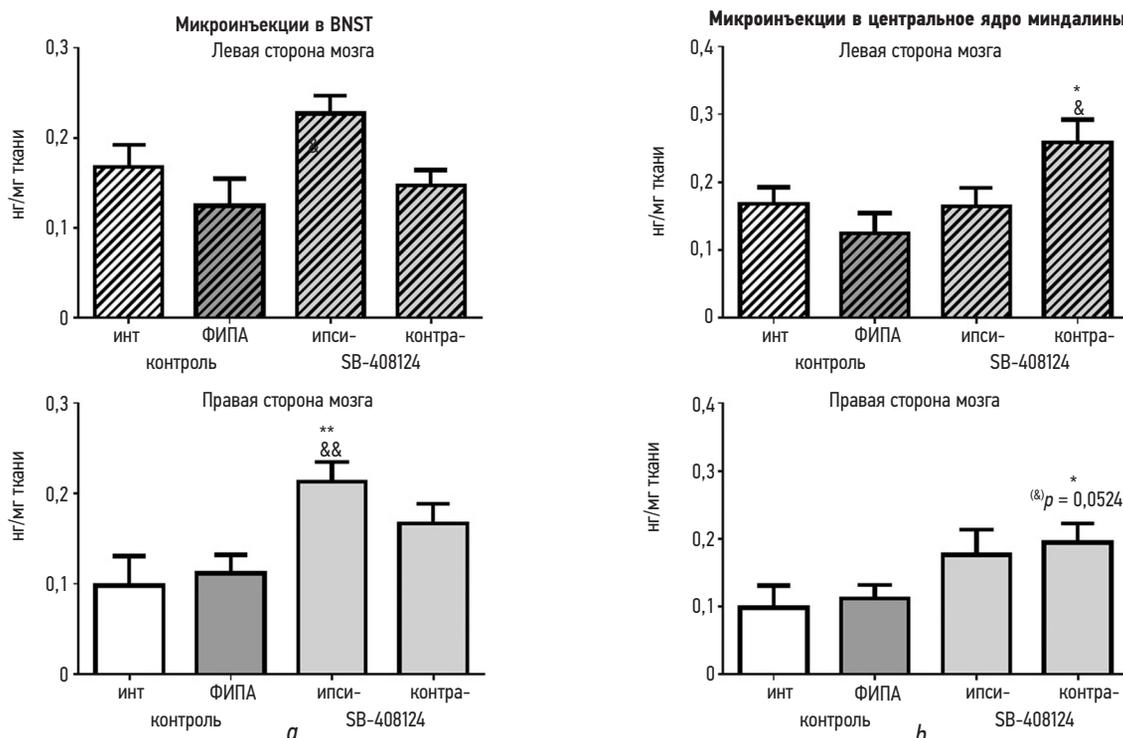


Рис. 5. Изменения содержания серотонина (5-ГТ) в стриатуме под влиянием унилатеральных микроинъекций SB-408124: *a* — в BNST (ипсилатеральные эффекты); *b* — в центральное ядро миндалины (контралатеральные эффекты). Группы животных: инт — интактные, ФИПА — после внутривенного введения ФИПА (1 мг/кг веса), ипси- — после микроинъекции SB-408124 на соответствующей стороне мозга, контра- — после микроинъекции с противоположной стороны. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; ⁽⁸⁾ $p = 0,0524$, &supcirc; $p < 0,05$, &supcirc;&supcirc; $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших ФИПА — по результатам ANOVA

Fig. 5. Changes in serotonin (5-HT) levels in the striatum following unilateral microinjections of SB-408124: (a) in BNST (ipsilateral effects) and (b) in the central nucleus of the amygdala (contralateral effects). Animal groups: int, intact; ФИПА, after intraperitoneal injection of phenylisopropylamine (1 mg/kg weight); ипси-, after microinjection of SB-408124 on the corresponding side of the brain; and контра-, after microinjection on the contralateral side. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, significant differences from the corresponding index measured in intact animals; ⁽⁸⁾ $p = 0,0524$, &supcirc; $p < 0,05$, &supcirc;&supcirc; $p < 0,01$, differences from the corresponding index measured in animals receiving phenylisopropylamine, based on analysis of variance

ядро миндалины были зарегистрированы два противоположных эффекта. В стриатуме при левосторонней инъекции уровень ДА на стороне микроинъекции снижался ($p < 0,05$), а при правосторонней билатерально возрастал ($p < 0,05$, см. табл. 4). Инъекция препарата в левое центральное ядро миндалины вызывала тенденцию к снижению 5-ГИУК в контралатеральном (правом) гиппокампе ($p = 0,0728$), а правосторонняя — приводила к повышению соответствующего показателя в контралатеральном (левом) гиппокампе ($p < 0,05$, см. табл. 2).

Остальные эффекты правых и левых микроинъекций препарата в центральное ядро миндалины, хотя и не были противоположными, проявлялись только при микроинъекциях, выполненных с определенной стороны. Левосторонние инъекции SB-408124 вызывали следующие изменения уровня моноаминов в структурах переднего мозга. В левой коре снижалось содержание НА (по сравнению с интактными крысами, $p < 0,05$, см. табл. 1), в левом стриатуме — ДОФУК ($p < 0,01$) и ДА ($p < 0,05$, табл. 4). Кроме того, левосторонняя инъекция антагониста орексина в левом

обонятельном бугорке вызывала возрастание уровня ГВК ($p < 0,05$), а в правом — 5-ГИУК ($p < 0,05$), а также аналогичные тенденции в отношении НА ($p = 0,0690$) и ДОФУК ($p = 0,0789$) (см. табл. 3).

Введение SB-408124 в правое центральное ядро миндалины вызывало другие изменения. В правой (ипсилатеральной) коре возрастал уровень ГВК ($p < 0,05$) и 5-ГТ ($p < 0,05$), а в левой (контралатеральной) — 5-ГИУК ($p < 0,05$, табл. 3). В гиппокампе правосторонняя инъекция приводила к билатеральному возрастанию уровня НА ($p < 0,05$ — справа и $p < 0,01$ — слева), а также правостороннему повышению уровня 5-ГТ ($p < 0,01$) и ГВК ($p < 0,01$, см. табл. 2). Аналогичная тенденция проявлялась в отношении содержания ДОФУК ($p = 0,0895$).

Важно отметить, что при данном воздействии возрастал уровень 5-ГИУК в левом (контралатеральном) гиппокампе, в то время как симметричное воздействие приводило к противоположному результату. Правосторонняя инъекция препарата в центральное ядро миндалины, кроме упомянутого выше повышения уровня 5-ГТ, вызывала возрастание уровня 5-ГИУК ($p = 0,0533$) и ГВК ($p < 0,01$)

в левом (контралатеральном) стриатуме (табл. 4). В обонятельном бугорке данное воздействие приводило к увеличению содержания НА и тенденции к появлению правосторонней асимметрии по содержанию ДОФУК ($p = 0,0584$, см. табл. 3).

В целом по сравнению с крысами, получавшими только фенамин, при микроинъекциях SB-408124 в правое центральное ядро миндалины были обнаружены достоверные отличия по 25,00 % измеренных показателей, а в левое — только по 4,17 % (в табл. 1–4 помечены значком «&»). Сравнение вероятностей двух соответствующих биномиальных распределений показывает, что правосторонние микроинъекции вызывали достоверно больше эффектов, чем левосторонние ($p < 0,0001$).

Результаты исследования параметров МА-ергических систем у крыс после унилатеральных микроинъекций SB-408124 в BNST на фоне введения ФИПА представлены в таблицах 5–8. Как было описано выше, в гиппокампе под влиянием ФИПА количественные показатели МА-ергических систем достоверно не изменялись, однако появлялась асимметрия с преобладанием ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК с правой стороны ($p < 0,05$, см. табл. 2, 6). В гиппокампе единственным эффектом инъекции SB-408124

в BNST, не зависящим от стороны микроинъекции, было исчезновение асимметрии, вызванной введением ФИПА (см. табл. 6). Также под влиянием антагониста орексина возрастал уровень 5-ГТ ($p < 0,05$) и снижалось соотношение 5-ГИУК/5-ГТ ($p < 0,05$) в ипсилатеральном стриатуме (табл. 8, см. рис. 5). Эффекты введения SB-408124 в BNST зависели от стороны инъекции, чаще всего проявлялись только на одной стороне мозга и не были зеркально симметричными.

Левосторонняя инъекция SB-408124 способствовала возрастанию соотношения ДОФУК/ДА в гиппокампе ($p < 0,05$, см. табл. 6), а в обонятельном бугорке — снижению уровня метаболитов ДА (ДОФУК) и 5-ГТ (5-ГИУК) на стороне микроинъекции ($p < 0,05$, табл. 7). При введении SB-408124 в правое BNST таких эффектов отмечено не было. Правосторонняя инъекция SB-408124 вызывала билатеральное снижение уровня НА в префронтальной коре ($p < 0,05$) и приводила к уменьшению содержания ДА в левой коре ($p < 0,05$, см. табл. 5). В левом обонятельном бугорке на фоне данного воздействия существенно возрастал уровень ГВК (метаболита ДА), что может косвенно свидетельствовать о повышении выброса ДА в данной структуре мозга ($p < 0,05$, см. табл. 7).

Таблица 6. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в гиппокампе у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 6. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the hippocampus of male Wistar rats with the unilateral administration of SB-408124 in bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	–		β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривенно							
	–		ипси-		контра-		контра-		ипси-	
Сторона микроинъекции ¹	–		ипси-		контра-		контра-		ипси-	
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST		SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST			
Сторона мозга	Левая	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая
НА	0,397 ± 0,141	0,250 ± 0,092	0,393 ± 0,108	0,452 ± 0,072 ^{#AC}	0,367 ± 0,115	0,438 ± 0,114	0,384 ± 0,081	0,316 ± 0,076		
ДА	0,311 ± 0,106	0,253 ± 0,086	0,229 ± 0,056	0,307 ± 0,061 ^{#AC}	0,250 ± 0,080	0,202 ± 0,060	0,268 ± 0,053	0,257 ± 0,065		
ДОФУК	0,435 ± 0,183	0,354 ± 0,182	0,334 ± 0,079	0,445 ± 0,074	0,398 ± 0,125	0,364 ± 0,108	0,424 ± 0,094	0,391 ± 0,116		
ДОФУК/ДА	1,096 ± 0,272	1,254 ± 0,438	1,277 ± 0,191	1,963 ± 0,326	1,883 ± 0,078*	2,029 ± 0,740	1,555 ± 0,214	1,467 ± 0,171		
ГВК	0,090 ± 0,031	0,134 ± 0,054	0,069 ± 0,020	0,074 ± 0,014	0,012 ± 0,010	0,116 ± 0,047	0,053 ± 0,044	0,077 ± 0,039		
ГВК/ДА	0,477 ± 0,160	0,450 ± 0,108	0,273 ± 0,097	0,320 ± 0,111	0,085 ± 0,078	0,376 ± 0,266	0,177 ± 0,135	0,266 ± 0,155		
5-ГТ	0,098 ± 0,028	0,082 ± 0,026	0,085 ± 0,018	0,121 ± 0,022 ^{##AC}	0,075 ± 0,017	0,056 ± 0,014 [#]	0,094 ± 0,013	0,089 ± 0,014 ^{##*}		
5-ГИУК	0,234 ± 0,038	0,247 ± 0,034	0,177 ± 0,019	0,217 ± 0,012 ^{#AC}	0,167 ± 0,018	0,273 ± 0,038	0,207 ± 0,027	0,158 ± 0,040		
5-ГИУК/5-ГТ	3,063 ± 0,689	3,386 ± 0,741	2,778 ± 0,480	2,697 ± 0,602	2,769 ± 0,630	3,552 ± 0,802	2,508 ± 0,663	2,292 ± 0,888		

* $p < 0,05$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; [#] $p < 0,05$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в BNST с той же стороны мозга, и таким же показателем после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA; ^{#AC} $p < 0,05$, ^{##AC} $p < 0,01$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга). НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

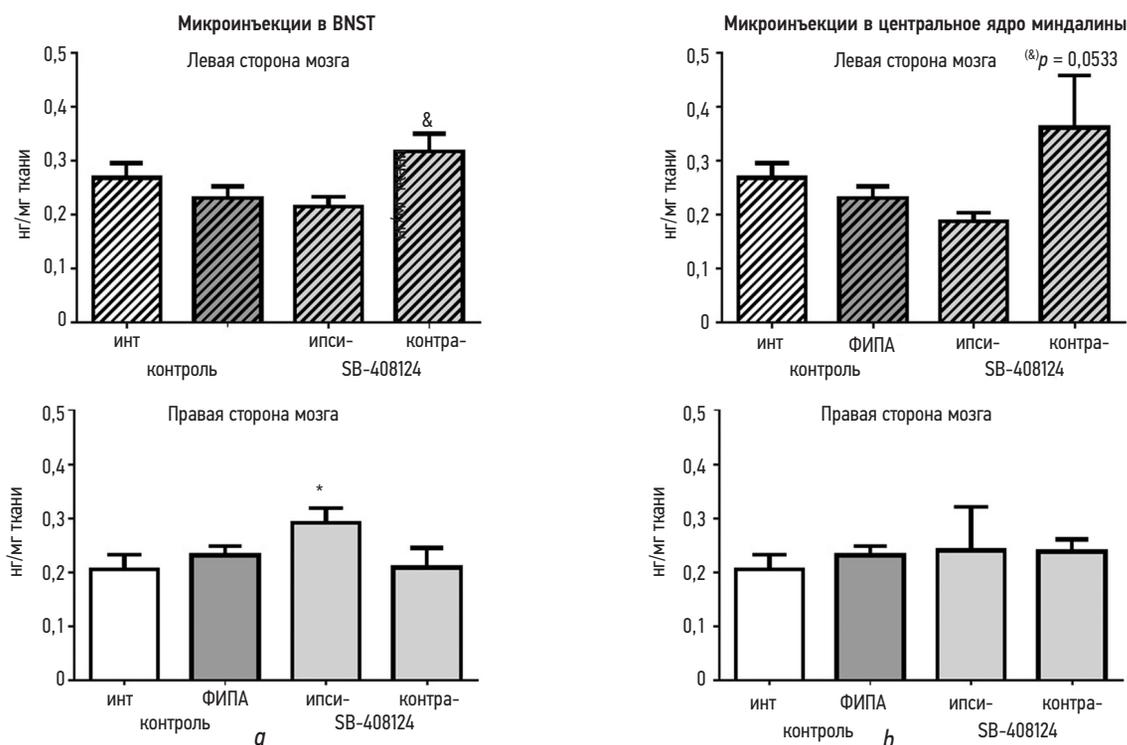


Рис. 6. Аналогичные изменения содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме под влиянием унилатеральных микроинъекций SB-408124 в ядро ложа конечной полоски (bed nucleus of the stria terminalis — BNST) (а) и центральное ядро миндалины (b): правостороннее введение антагониста орексина вызывает повышение 5-ГИУК в левом (контралатеральном) стриатуме по сравнению с животными, получавшими ФИПА. Группы животных: инт — интактные, ФИПА — после внутривентрикулярного введения ФИПА (1 мг/кг веса), ипси- — после микроинъекции SB-408124 на соответствующей стороне мозга, контра- — после микроинъекции с противоположной стороны. * $p < 0,05$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных. $^{\&}p < 0,05$; $(^{\&})p = 0,0533$ — отличия от соответствующего показателя у крыс, получавших ФИПА — по результатам ANOVA

Fig. 6. Similar changes in 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAC) levels in the striatum following unilateral microinjections of SB-408124 into the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) (a) and central nucleus of the amygdala (b), right-sided injection of an orexin antagonist causes an increase in 5-HIAC levels in the left (contralateral) striatum compared with animals that received FIPA. Animal groups: int, intact; ФИПА, after intraperitoneal injection of phenylisopropylamine (1 mg/kg weight); ипси-, after microinjection of SB-408124 on the respective sides of the brain; and контра-, after microinjection on the contralateral side. * $p < 0,05$, significant differences from the corresponding index measured in intact animals. $^{\&}p < 0,05$; $(^{\&})p = 0,0533$, differences from the corresponding index in rats receiving phenylisopropylamine by analysis of variance

В стриатуме параметры моноаминергических систем в основном также изменялись после микроинъекции в правое в BNST, при этом по сравнению с интактными крысами и животными, получавшими ФИПА, билатерально снижались показатели метаболизма ДА (ДОФУК, ДОФУК/ДА, $p < 0,05$, табл. 8). Правосторонняя микроинъекция влияла и на 5-ГТ-ергическую систему стриатума: возникала асимметрия с преобладанием 5-ГТ с левой стороны ($p < 0,05$, см. табл. 8).

Подсчет общего числа отличий от группы крыс, получавших только фенамин, показал, что правосторонние инъекции в BNST изменяли 14,58 % показателей, а левосторонние — только 6,25 % (в табл. 5–8 помечены значком «&»). Сравнение вероятностей двух соответствующих биномиальных распределений доказывает большую эффективность правосторонних микроинъекций ($p < 0,0001$).

Поскольку введение SB-408124 как в BNST, так и в центральное ядро миндалины вызывает сходный

физиологический эффект — угнетение активированной самостимуляции латерального гипоталамуса [3, 4], можно предположить, что блокада самостимуляции связана с теми изменениями, которые окажутся общими для этих двух воздействий. Такими «совпадающими» эффектами были изменения показателей обмена 5-ГТ в стриатуме. Правосторонняя инъекция SB-408124 в любую из исследованных структур расширенной миндалины вызывала повышение уровня 5-ГИУК в левом (контралатеральном) стриатуме (см. рис. 6). Однако воздействия SB-408124 на разные области расширенной миндалины вызывали латерально-специфические изменения содержания 5-ГТ в стриатуме: микроинъекции в BNST приводили к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины — в контралатеральном (см. рис. 5).

Данные о блокирующем влиянии SB-408124 на активированную самостимуляцию [3, 4] были получены при введении вещества через правостороннюю канюлю.

Таблица 7. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в обонятельном бугорке у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 7. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the olfactory tubercle in male Wistar rats with the unilateral administration of SB-408124 in bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	–		β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривенно							
Сторона микроинъекции ¹	–		ипси-		контра-		контра-		ипси-	
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST		SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST			
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,184 ± 0,037	0,096 ± 0,026	0,344 ± 0,054	0,283 ± 0,074	0,381 ± 0,190	0,372 ± 0,136	0,348 ± 0,215	0,398 ± 0,158		
ДА	0,192 ± 0,049	0,136 ± 0,023	0,398 ± 0,042*	0,358 ± 0,059*	0,265 ± 0,110	0,366 ± 0,144	0,302 ± 0,084	0,456 ± 0,130		
ДОФУК	0,556 ± 0,102	0,475 ± 0,110	0,800 ± 0,097	0,669 ± 0,120	0,406 ± 0,117 ^а	0,775 ± 0,227	0,558 ± 0,138	0,668 ± 0,173		
ДОФУК/ДА	2,732 ± 0,682	2,409 ± 0,438	2,081 ± 0,204	1,779 ± 0,239	1,493 ± 0,370	2,022 ± 0,472	1,910 ± 0,099	1,150 ± 0,093 ^{##AC}		
ГВК	0,060 ± 0,038	0,103 ± 0,052	0,050 ± 0,027	0,124 ± 0,038	0,052 ± 0,026 [#]	0,094 ± 0,055	0,234 ± 0,136 ^{#&}	0,148 ± 0,050		
ГВК/ДА	0,759 ± 0,491	0,794 ± 0,366	0,182 ± 0,107	0,408 ± 0,175	0,271 ± 0,174	0,424 ± 0,321	1,037 ± 0,695	0,417 ± 0,204		
5-ГТ	0,142 ± 0,031	0,138 ± 0,027	0,193 ± 0,025	0,191 ± 0,018	0,144 ± 0,042	0,134 ± 0,042	0,225 ± 0,027	0,188 ± 0,034		
5-ГИУК	0,304 ± 0,031	0,261 ± 0,052	0,362 ± 0,040	0,316 ± 0,019	0,206 ± 0,032 ^а	0,291 ± 0,072	0,311 ± 0,043	0,255 ± 0,054		
5-ГИУК/5-ГТ	1,665 ± 0,398	2,126 ± 0,521	1,896 ± 0,245	1,783 ± 0,171	1,689 ± 0,313	1,815 ± 0,556	1,411 ± 0,157	1,606 ± 0,499		

* $p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; ^а $p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин; [#] $p < 0,05$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в BNST с той же стороны мозга, и таким же показателем — после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA; ^{##AC} $p < 0,01$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по парному *t*-критерию Стьюдента. НА — норадrenalин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

Сведений о влиянии левосторонних инъекций в литературе нами не обнаружены, возможно, авторы этих работ полагали, что эффекты введения препаратов в симметричные точки мозга будут аналогичными. Однако данные настоящей работы свидетельствуют пользу того, что левосторонняя инъекция препарата была бы менее результативной. Ранее мы показали, что раздражение левого гипоталамуса приводит к более вероятному возникновению реакций приближения и выработке реакции самостимуляции, чем правого [10]. При этом именно контралатеральные (правые) микроинъекции SB-408124 вызывали повышение содержания 5-ГТ в левом гипоталамусе [11]. Полученные данные позволяют предположить, что система положительного подкрепления включает взаимодействия между структурами правой и левой половины головного мозга, причем участие в ней правых и левых одноименных структур не равнозначно. При этом ключевую роль в механизме блокирующего действия антагониста орексина рецепторов SB-408124 на самостимуляцию, активированную ФИПА, играет его воздействие на 5-ГТ-ергическую систему стриатума.

ВЫВОДЫ

1. Моноаминергические эффекты унилатеральных микроинъекций антагониста орексина SB-408124 в структуры расширенной миндалины зависят не только от структуры мозга, в которую вводят препарат, но и от стороны воздействия.
2. Правосторонние микроинъекции в центральное ядро миндалины и BNST в большей степени влияют на обмен моноаминов, чем левосторонние.
3. Правостороннее введение SB-408124 увеличивает содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ) в левом стриатуме, при этом микроинъекции в BNST приводят к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины — в контралатеральном. Таким образом, способность антагониста орексина блокировать усиленную самостимуляцию связана с его латерально-специфичным воздействием на серотонинергическую систему стриатума.

Таблица 8. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в стриатуме у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST**Table 8.** Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the striatum of male Wistar rats with the unilateral administration of SB-408124 in bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутривнутрибрюшинно							
	–		–		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона микроинъекции ¹	–		–		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мг/мкл в левое BNST		SB-408124 1 мг/мкл в правое BNST	
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,497 ± 0,095	0,467 ± 0,078	0,434 ± 0,050	0,473 ± 0,063	0,378 ± 0,108	0,485 ± 0,095	0,312 ± 0,122	0,432 ± 0,181
ДА	0,353 ± 0,040	0,381 ± 0,095	0,614 ± 0,061*	0,530 ± 0,039	0,563 ± 0,112	0,622 ± 0,229	0,511 ± 0,080	0,580 ± 0,084
ДОФУК	1,338 ± 0,198	1,269 ± 0,178	1,251 ± 0,109	1,295 ± 0,107	1,582 ± 0,388 ^{##}	1,625 ± 0,350 [#]	0,624 ± 0,145 ^{##&}	0,717 ± 0,160 [#] (* [#]) <i>p</i> = 0,050 ^{&}
ДОФУК/ДА	2,670 ± 0,244	3,441 ± 0,780	2,274 ± 0,313	2,626 ± 0,337	2,902 ± 0,408 ^{##}	2,027 ± 0,074	1,234 ± 0,266 ^{##&}	1,214 ± 0,169 ^{*&&}
ГВК	0,342 ± 0,027	0,344 ± 0,046	0,233 ± 0,050	0,247 ± 0,047	0,340 ± 0,056	0,363 ± 0,077 [#]	0,291 ± 0,131	0,124 ± 0,069 ^{**}
ГВК/ДА	0,959 ± 0,189	1,558 ± 0,620	0,400 ± 0,084 ^{**}	0,569 ± 0,111 ^{**}	0,726 ± 0,208	0,468 ± 0,108	0,582 ± 0,210	0,224 ± 0,132
5-ГТ	0,168 ± 0,024	0,098 ± 0,033	0,125 ± 0,030	0,112 ± 0,021	0,227 ± 0,020 ^{&}	0,167 ± 0,021	0,147 ± 0,017	0,213 ± 0,022 ^{**&&}
5-ГИУК	0,268 ± 0,028	0,206 ± 0,027	0,231 ± 0,022	0,231 ± 0,018	0,215 ± 0,019	0,209 ± 0,037	0,317 ± 0,033 ^{&}	0,291 ± 0,027 [*]
5-ГИУК/5-ГТ	1,661 ± 0,132	3,251 ± 0,827	1,772 ± 0,419	2,218 ± 0,354 [*]	0,936 ± 0,119 [*] ([#]) <i>p</i> = 0,0589	1,285 ± 0,436	1,995 ± 0,393 ([#]) <i>p</i> = 0,0589	1,464 ± 0,277 [*]

(*[#])*p* = 0,050, **p* < 0,05, ***p* < 0,01 — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; &*p* < 0,05, &&*p* < 0,01 — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин; ([#])*p* = 0,0589, [#]*p* < 0,05, ^{##}*p* < 0,01 — различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 — по результатам ANOVA. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

¹ По отношению к исследуемой стороне мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных; И.В. Карпова, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Любимов А.В., Корнилов В.А. Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ // Психофармакология и биологическая наркологи́я. 2009. Т. 9, № 1-2. С. 2524–2529.
2. Negus S.S., Miller L.L. Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs // Pharmacol Rev. 2014. Vol. 66, No. 3. P. 869–917. DOI: 10.1124/pr.112.007419

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding

3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Участие рецепторов орексина структур расширенной миндалины в подкрепляющих эффектах спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Психическое здоровье. 2016. Т. 14, № 8. С. 13–21.
4. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Бычков Е.Р., и др. Роль орексина А в механизмах подкрепления в ядре ложа конечной полоски // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т. 13, № 2. С. 20–26. DOI: 10.17816/RCF13220-26

5. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. 214 p.
6. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1992. Т. 42, № 2. С. 692–698.
7. Дробленков А.В. Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы / под ред. Н.Р. Карелиной. Санкт-Петербург: СПбГПМА, 2006. 37 с.
8. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Lioudyno V.I., et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydrodopamine lesioned rats // *Neuroscience*. 2000. Vol. 95, No. 1. P. 113–117. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00400-5

9. Heal D.J., Smith S.L., Gosden J., Nutt D.J. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective // *J Psychopharmacol*. 2013. Vol. 27, No. 6. P. 479–496. DOI: 10.1177/0269881113482532
10. Ефимов Н.С., Бессолова Ю.Н., Карпова И.В., и др. Асимметрия подкрепляющих свойств латерального гипоталамуса в тесте самостимуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16, № 2. С. 37–41. DOI: 10.17816/RCF16237-41
11. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Блокада орексиновых рецепторов ядра ложа конечной полоски повышает уровень серотонина только в левом гипоталамусе // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16, № 2. С. 33–36. DOI: 10.17816/RCF16233-36

REFERENCES

1. Shabanov PD, Lebedev AA, Lyubimov AV, Kornilov VA. Dynamics of the brain self-stimulation after forced administration of psychoactive drugs. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2009;9(1-2):2524–2529. (In Russ.)
2. Negus SS, Miller LL. Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacol Rev*. 2014;66(3):869–917. DOI: 10.1124/pr.112.007419
3. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. Participation of orexin receptors of the extended amygdala system in the reinforcing effects of spontaneous and activated self-stimulation of the lateral hypothalamus. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2016;14(8):13–21. (In Russ.)
4. Lebedev AA, Shumilov EG, Bychkov ER, et al. Orexin A role in mechanisms of reinforcement in the bed nucleus of stria terminalis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):20–26. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF13220-26
5. König KP, Klippel AA. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. 214 p.
6. Lebedev AA, Shabanov PD. Sopostavlenie reaktsii samostimulyatsii i uslovnogo predpochteniya mesta pri vvedenii fenamina u krysa. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 1992;42(2):692–698. (In Russ.)
7. Drobленков AV. Kratkii mikroskopicheskii atlas yadernykh i korkovykh tsevtrov mezkortikolimbicheskoi i nekotorykh drugikh dofaminergicheskikh sistem golovnogo mozga krysa. Karelina NR, editor. Saint Petersburg: SPBGPMА; 2006. 37 p. (In Russ.)
8. Krasnova IN, Bychkov ER, Lioudyno VI, et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydrodopamine lesioned rats. *Neuroscience*. 2000;95(1):113–117. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00400-5
9. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. 2013;27(6):479–496. DOI: 10.1177/0269881113482532
10. Efimov NS, Bessolova YN, Karpova IV, et al. Asymmetry of reinforcing properties of the lateral hypothalamus in the self-stimulation test. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):37–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16237-41
11. Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Blockade of orexin receptors in the bed nucleus of stria terminalis increases serotonin level only in the left hypothalamus. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):33–36. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16233-36

ОБ АВТОРАХ

***Инеcса Владимировна Карпова**, д-р биол. наук, ст. научн. сотр.; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Inessa V. Karpova**, Dr. Sci. (Biol.), senior research associate; address: 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, Russia, 197022; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Eugeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Med.), head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author