

УДК 612.825:615.214

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630267>

Влияние унилатеральной корковой инактивации на обмен моноаминов в симметричных структурах переднего мозга белых беспородных мышей

И.В. Карпова¹, В.В. Михеев², Е.Р. Бычков¹, П.Д. Шабанов^{1,2}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В клинических наблюдениях и экспериментах на животных показана латеральная специфичность действия соединений, изменяющих моноаминергическую передачу. Однако механизм данного явления до сих пор не исследован.

Цель работы — изучить влияние унилатеральной корковой распространяющейся депрессии на обмен моноаминов у белых беспородных мышей.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 18 половозрелых самцах белых беспородных мышей. Функциональное выключение коры одного из больших полушарий головного мозга вызывали путем унилатеральной эпидуральной аппликации фильтровальной бумаги размером 1×1 мм, смоченной 25 % раствором КСl. Через 15 мин после воздействия животных декапитировали. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором в коре больших полушарий, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме определяли содержание норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов: диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

Результаты. Выключение левого полушария вызывало билатеральное снижение уровня норадреналина в гиппокампе, ипсилатеральное возрастание показателей экстраклеточного обмена дофамина (ГВК и/или ГВК/дофамин) в обонятельном бугорке и стриатуме, а также контралатеральное увеличение содержания дофамина в коре и гиппокампе. Помимо этого при выключении левого полушария снижалось соотношение ДОФУК/дофамин в правом обонятельном бугорке. Выключение правого полушария не вызывало билатеральных эффектов. При этом на стороне инактивации в гиппокампе снижался уровень норадреналина, а в стриатуме возрастал уровень ГВК. На противоположной (левой) стороне при выключении правого полушария увеличивалось содержание дофамина в гиппокампе, а также ДОФУК и соотношение ДОФУК/дофамин в обонятельном бугорке. Только при выключении правого полушария выявлено возрастание обмена серотонина (5-ГИУК/серотонин) в правом гиппокампе и в левом обонятельном бугорке.

Заключение. Моноаминергические эффекты функциональной инактивации коры левого и правого полушария у белых беспородных мышей не являются зеркально-симметричными.

Ключевые слова: корковая распространяющаяся депрессия; моноамины; асимметрия головного мозга.

Как цитировать

Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние унилатеральной корковой инактивации на обмен моноаминов в симметричных структурах переднего мозга белых беспородных мышей // лях. 2024. Т. 15, № 2. С. 107–115. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630267>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630267>

Effects of unilateral cortical inactivation on monoamine metabolism in symmetrical forebrain areas of white outbred mice

Inessa V. Karpova¹, Vladimir V. Mikheev², Evgenii R. Bychkov¹, Petr D. Shabanov^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Clinical observations and animal experiments have shown the lateral specificity of the action of compounds that alter monoaminergic transmission. However, the mechanism of this phenomenon has not yet been studied.

AIM: To evaluate the effect of unilateral cortical spreading depression on monoamine metabolism in white outbred mice.

MATERIALS AND METHODS: Eighteen sexually mature male white outbred mice were studied. Functional inactivation of the cortex of one of the cerebral hemispheres was induced using unilateral epidural application of 1 × 1 mm filter paper moistened with 25% KCl solution. Then, 15 minutes after exposure, the animals were decapitated. The norepinephrine, dopamine, serotonin, and metabolite (i.e., dioxyphenylacetic (DOPAC), homovanilinic (HVA), and 5-hydroxyindolacetic (5-HIAA) acids) content of the cerebral cortex, hippocampus, olfactory tubercle, and striatum was measured using the HPLC method with an electrochemical detector.

RESULTS: The inactivation of the left hemisphere was due to a bilateral decrease in norepinephrine in the hippocampus, an ipsilateral increase in extracellular metabolism of dopamine (HVA and/or HVA/dopamine) in the olfactory tubercle and striatum, and a contralateral increase of dopamine in the cortex and hippocampus. Furthermore, the DOPAC/dopamine ratio in the right olfactory tubercle decreased with left hemisphere inactivation. Right hemisphere inactivation did not cause bilateral effects. With inactivation of the right hemisphere on the inactivation side, norepinephrine in the hippocampus decreased and HVA in the striatum increased. In the left side, with the inactivation of the right hemisphere mice, dopamine in the hippocampus increased, as well as the DOPAC level and DOPAC/dopamine ratio in the olfactory tubercle. Serotonin metabolism (5-HIAA/serotonin) in the right hippocampus and left olfactory tubercle increased only at inactivation of the right hemisphere.

CONCLUSIONS: The monoaminergic effects of functional inactivation of the left and right hemisphere cortex in white outbred mice are not mirror-symmetrical.

Keywords: cortical spreading depression; monoamines; brain asymmetry.

To cite this article

Karpova IV, Mikheev VV, Bychkov ER, Shabanov PD. Effects of unilateral cortical inactivation on monoamine metabolism in symmetrical forebrain areas of white outbred mice. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(2):107–115. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn630267>

Received: 20.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Published online: 12.04.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Изменение профиля функциональной межполушарной асимметрии у пациентов под действием психотропных препаратов отмечено еще в начале 2000-х годов [1, 2]. Нейролептики усиливают доминирование правого полушария, а антидепрессанты — левого [1]. В экспериментах на животных с применением метода унилатеральной корковой распространяющейся депрессии [3, 4] было показано, что функциональная инактивация коры правого и левого полушария по-разному влияет на эффективность соединений, изменяющих катехоламинергическую передачу [5]. Однако в литературе до сих пор отсутствуют данные о влиянии этой процедуры на обмен моноаминов.

Целью работы было изучение действия унилатеральной корковой распространяющейся депрессии на обмен моноаминов в симметричных структурах переднего мозга у белых беспородных мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 18 половозрелых самцах беспородных мышей массой 22–24 г. Животных содержали по 6 особей в стандартных клетках-террариумах со свободным доступом к пище и воде. Эксперименты начинали не ранее чем через 2 нед после поступления животных из питомника. Перед началом эксперимента мыши были разделены на три группы, по 6 особей в каждой: с выключенным левым полушарием, с выключенным правым полушарием и ложнооперированные. За 48 ч до эксперимента у животных под эфирным наркозом удаляли фрагмент кожи между ушами и надкостницу с обнажившейся поверхности черепа, после чего над одной из гемисфер в теменной кости высверливали отверстие диаметром 1–1,5 мм. В день эксперимента вызывали одностороннюю корковую распространяющуюся депрессию. Для этого из трепанационного отверстия удаляли кровяной сгусток и на обнажившуюся поверхность твердой мозговой оболочки накладывали фрагмент фильтровальной бумаги 1×1 мм, смоченной 25 % раствором хлорида калия [4, 5]. Контролем служили ложнооперированные мыши, которые были подвергнуты тем же подготовительным операциям и манипуляциям, за исключением трепанации черепа и воздействия KCl. Через 15 мин после аппликации KCl каждое животное помещали на гладкую горизонтальную поверхность и визуально оценивали положение головы относительно тела животного, после чего животных декапитировали.

Из правой и левой половин мозга на льду выделяли кору больших полушарий, гиппокамп, обонятельный бугорок (компонент вентрального стриатума) и дорсальный стриатум (далее — стриатум), которые сразу помещали в 0,1 М раствор соляной кислоты. Объем раствора для подготовки проб мозга мышей был следующим: стриатум — 50 мкл, гиппокамп и обонятельный

бугорок — 100 мкл, кора больших полушарий — 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью механического гомогенизатора-блендера (10000 об/мин), после чего центрифугировали в течение 20 мин с ускорением 14 000 g при +6 °С. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при температуре не выше –70 °С. Пробы повторно размораживали в день анализа и вновь центрифугировали (14 000 g, 20 мин, при +6 °С) во избежание возможного попадания оставшихся частиц осадка в хроматографическую систему. Концентрации 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). 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). Концентрацию исследуемых веществ определяли при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитратно-фосфатного буфера с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ EDTA и 7,5 % ацетонитрила (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы — 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 мин.

Результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism, версия 6.0 (GraphPad Software, США). Для попарного сравнения групп применяли непарный *t*-критерий Стьюдента. Различия между одноименными показателями левой и правой сторон мозга оценивали по парному *t*-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выключение коры правого полушария (ВПП) у всех мышей, подвергнутых данной процедуре, сопровождалось поворотом головы вправо, в результате чего животное приобретало тенденцию к движению по часовой стрелке. Важно отметить, что движение было непродолжительным и происходило сразу после помещения животного на горизонтальную поверхность. Спонтанной ротации мы не наблюдали. У животных с выключенной корой левого полушария (ВЛП) не обнаружено закономерных проявлений позной асимметрии.

Изменения содержания моноаминов и их метаболитов в коре больших полушарий представлены в табл. 1.

У мышей с интактным мозгом в коре левого полушария уровень ДА был выше, чем в коре правого. При ВЛП уровень ДА в правой коре возрастал ($p < 0,05$) и асимметрия исчезала. При ВЛП также увеличивалось содержание ГВК в коре правого (контралатерального) полушария ($p < 0,05$).

Таблица 1. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в коре больших полушарий головного мозга у белых беспородных мышей

Table 1. Effects of functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on monoamine content and their metabolites in the brain cortex in white outbred mice

| Параметр | Группа животных (воздействие) | | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|---|
| | ложнооперированные | | выключение коры левого полушария | | выключение коры правого полушария | |
| По отношению к исследуемой стороне мозга | – | | ипси- | контра- | контра- | ипси- |
| Сторона мозга | Левая | Правая | Левая | Правая | Левая | Правая |
| Норадреналин | 0,19 ± 0,05 | 0,22 ± 0,03 | 0,14 ± 0,03 | 0,18 ± 0,01 | 0,21 ± 0,04 | 0,09 ± 0,01 ^{#:*} p = 0,0593 |
| Дофамин | 0,13 ± 0,03 | 0,07 ± 0,03 ^{#AC} | 0,18 ± 0,05 | 0,16 ± 0,03* | 0,13 ± 0,01 | 0,14 ± 0,03 |
| ДОФУК | 0,11 ± 0,01 | 0,06 ± 0,01 | 0,13 ± 0,02 | 0,15 ± 0,01 | 0,13 ± 0,04 | 0,11 ± 0,06 |
| ДОФУК/дофамин | 0,73 ± 0,13 | 1,16 ± 0,01 | 0,99 ± 0,26 | 1,26 ± 0,40 | 1,07 ± 0,28 | 0,97 ± 0,35 |
| ГВК | 0,08 ± 0,01 | 0,08 ± 0,01 | 0,12 ± 0,02 | 0,12 ± 0,01* | 0,09 ± 0,01 | 0,13 ± 0,03 |
| ГВК/дофамин | 0,65 ± 0,17 | 0,90 ± 0,35 | 0,77 ± 0,14 | 0,87 ± 0,23 | 0,76 ± 0,14 | 0,89 ± 0,11 ^{#AC} |
| 5-ГТ | 0,18 ± 0,04 | 0,13 ± 0,02 | 0,14 ± 0,03 | 0,20 ± 0,04 | 0,18 ± 0,03 | 0,17 ± 0,01 |
| 5-ГИУК | 0,25 ± 0,02 | 0,23 ± 0,02 | 0,23 ± 0,01 | 0,21 ± 0,01 | 0,22 ± 0,01 | 0,28 ± 0,02 ^{##:AC} |
| 5-ГИУК/5-ГТ | 1,4 ± 0,3 | 1,75 ± 0,24 | 1,65 ± 0,23 | 1,18 ± 0,17 | 1,42 ± 0,23 | 1,69 ± 0,20 |

Примечание: * $p < 0,05$, (^{*}) $p = 0,0593$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипсилатерального и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по t -критерию Стьюдента. 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0,05$, (^{*}) $p = 0,0593$, differences from the corresponding index measured in sham-operated animals; [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$, reliable differences between the results of the cortical silencing of the hemisphere, ipsilateral and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0,05$, asymmetry signs (differences between the corresponding indices of the left and right sides of the brain) according to Student's t -criterion. 5-ГТ — serotonin; ДОФУК — dioxyphenylacetic acid; ГВК — homovanilic acid; 5-ГИУК — 5-hydroxyindoleacetic acid.

В коре больших полушарий у белых беспородных мышей содержание НА достоверно не изменялось. Только при ВПП была отмечена тенденция к снижению уровня данного медиатора справа ($p = 0,0593$). Однако уровень НА в правой коре на фоне ВПП был достоверно ниже, чем аналогичный параметр после ВЛП ($p < 0,05$). Кроме того, при ВПП возникала правосторонняя асимметрия по соотношению ГВК/ДА ($p < 0,05$) и 5-ГИУК ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Особенность изменения 5-ГИУК в правой коре заключалась в том, что при ВЛП данный показатель несколько снижался, а при ВПП — повышался. В результате содержание 5-ГИУК в правой коре «выключенного» полушария (при ВПП) оказывалось выше, чем в правой коре «активного» полушария (при ВЛП) ($p < 0,01$, см. табл. 1). Таким образом, эффекты функционального ВПП не были зеркальным отражением результатов аналогичного влияния на левую кору.

В гиппокампе у белых беспородных мышей ВЛП приводило к билатеральному снижению уровня НА ($p < 0,05$) и к появлению асимметрии с преобладанием НА в контралатеральном (правом) полушарии ($p = 0,0538$, табл. 2). При ВПП содержание НА уменьшалось только слева ($p < 0,05$). При унилатеральном выключении коры в контралатеральном гиппокампе увеличивалось содержание

ДА ($p < 0,05$). В отличие от коры больших полушарий, где аналогичный эффект наблюдался только при ВЛП, уровень ДА в контралатеральном гиппокампе повышался как при ВЛП ($p < 0,05$), так и при ВПП ($p < 0,05$, см. табл. 2). В гиппокампе у контрольных мышей выявлена тенденция к асимметрии показателей 5-ГТ-эргической системы: преобладание 5-ГТ справа ($p = 0,0783$) и соотношения 5-ГИУК/5-ГТ слева ($p = 0,0994$). Под воздействием ВЛП эти тенденции перерастали в достоверные различия ($p < 0,05$). ВПП сказывалось только на соотношении 5-ГИУК/5-ГТ, вызывая асимметрию с преобладанием этого показателя на стороне «выключенного» полушария. Изменения, которые происходили в обонятельном бугорке под влиянием функциональной инактивации коры одного из полушарий, также не были зеркально симметричными (табл. 3). Так, при ВЛП в ипсилатеральном (левом) обонятельном бугорке увеличивалось содержание ГВК ($p < 0,01$), что сопровождалось возрастанием соотношения ГВК/ДА ($p < 0,05$) и появлением левосторонней асимметрии по данному показателю ($p < 0,01$). При этом в контралатеральном (правом) обонятельном бугорке уменьшалось соотношение ДОФУК/ДА, и этот параметр становился асимметричным ($p = 0,0536$). ВПП, напротив, приводило к возрастанию соотношения ДОФУК/ДА в контралатеральном

Таблица 2. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в гиппокампе у белых беспородных мышей**Table 2.** Effects of functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on monoamine content and their metabolites in the hippocampus in white outbred mice

| Параметр | Группа животных (воздействие) | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| | ложнооперированные | | выключение коры левого полушария | | выключение коры правого полушария | |
| По отношению к исследуемой стороне мозга | – | | ипси- | контра- | контра- | ипси- |
| Сторона мозга | Левая | Правая | Левая | Правая | Левая | Правая |
| Норадреналин | 0,34 ± 0,03 | 0,39 ± 0,03 | 0,22 ± 0,03* | 0,29 ± 0,02* ^{(#)AC} p = 0,0538 | 0,32 ± 0,04 [#] | 0,29 ± 0,03* |
| Дофамин | 0,06 ± 0,01 | 0,08 ± 0,01 | 0,07 ± 0,02 | 0,12 ± 0,01* | 0,11 ± 0,02* | 0,11 ± 0,01 |
| 5-ГТ | 0,45 ± 0,04 | 0,55 ± 0,05 | 0,44 ± 0,03 | 0,50 ± 0,05 ^{#AC} | 0,48 ± 0,04 | 0,42 ± 0,05 |
| 5-ГИУК | 0,36 ± 0,04 | 0,38 ± 0,05 | 0,38 ± 0,02 | 0,31 ± 0,03 ^{#AC} | 0,37 ± 0,03 | 0,39 ± 0,04 |
| 5-ГИУК/5-ГТ | 0,80 ± 0,03 | 0,70 ± 0,06 | 0,87 ± 0,09 | 0,66 ± 0,10 ^{#AC} | 0,80 ± 0,08 | 0,97 ± 0,10* [#] ^{#AC} |

Примечание: * $p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипсилатерального и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$, ^{(#)AC} $p = 0,0538$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по t -критерию Стьюдента.

Обозначения см. в примечании к табл. 1.

Note: * $p < 0.05$, differences from the corresponding index measured in sham-operated animals; [#] $p < 0.05$, reliable differences between the results of the cortical silencing of the hemisphere, ipsilateral and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, ^{(#)AC} $p = 0.0538$, asymmetry signs (differences between the corresponding indices of the left and right sides of the brain) according to Student's t -criterion.

Таблица 3. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в обонятельном бугорке у белых беспородных мышей**Table 3.** Effects of functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on monoamine content and their metabolites in the olfactory tubercle in white outbred mice

| Параметр | Группа животных (воздействие) | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------|----------------------------------|--|---|--------------------------|
| | ложнооперированные | | выключение коры левого полушария | | выключение коры правого полушария | |
| По отношению к исследуемой стороне мозга | – | | ипси- | контра- | контра- | ипси- |
| Сторона мозга | Левая | Правая | Левая | Правая | Левая | Правая |
| Норадреналин | 0,30 ± 0,03 | 0,31 ± 0,04 | 0,31 ± 0,04 | 0,42 ± 0,04 | 0,27 ± 0,03 | 0,29 ± 0,05 [#] |
| Дофамин | 1,28 ± 0,09 | 1,35 ± 0,15 | 1,53 ± 0,10 | 1,71 ± 0,10 ^{#AC} | 1,41 ± 0,15 | 1,39 ± 0,16 |
| ДОФУК | 0,26 ± 0,07 | 0,28 ± 0,05 | 0,28 ± 0,03 | 0,21 ± 0,04 | 0,44 ± 0,06* | 0,38 ± 0,04 [#] |
| ДОФУК/дофамин | 0,20 ± 0,05 | 0,22 ± 0,03 | 0,19 ± 0,02 | 0,12 ± 0,02* ^{(#)AC} p = 0,0536 | 0,32 ± 0,03* [#] | 0,29 ± 0,03 [#] |
| ГВК | 0,06 ± 0,01 | 0,06 ± 0,01 | 0,12 ± 0,01** | 0,09 ± 0,01 | 0,06 ± 0,01 [#] | 0,09 ± 0,01 |
| ГВК/дофамин | 0,04 ± 0,01 | 0,05 ± 0,01 | 0,08 ± 0,01* | 0,06 ± 0,01 ^{#AC} | 0,04 ± 0,01 [#] | 0,07 ± 0,01 |
| 5-ГТ | 0,61 ± 0,05 | 0,67 ± 0,05 | 0,61 ± 0,03 | 0,71 ± 0,06 | 0,51 ± 0,04 [#] | 0,57 ± 0,05 |
| 5-ГИУК | 0,16 ± 0,03 | 0,23 ± 0,04 | 0,19 ± 0,04 | 0,16 ± 0,04 | 0,25 ± 0,03 | 0,25 ± 0,01 |
| 5-ГИУК/5-ГТ | 0,29 ± 0,07 | 0,36 ± 0,07 | 0,31 ± 0,07 | 0,23 ± 0,05 | 0,50 ± 0,06 ^(*) p = 0,0542 | 0,47 ± 0,07 [#] |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, ^(*) $p = 0,0542$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$, [#] $p < 0,01$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипсилатерального и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$, ^{##AC} $p < 0,01$, ^{(#)AC} $p = 0,0536$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по t -критерию Стьюдента. Обозначения см. в примечании к табл. 1.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ^(*) $p = 0.0542$, differences from the corresponding index measured in sham-operated animals; [#] $p < 0.05$, [#] $p < 0.01$, reliable differences between the results of the cortical silencing of the hemisphere, ipsilateral and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, ^{##AC} $p < 0.01$, ^{(#)AC} $p = 0.0536$, asymmetry signs (differences between the corresponding indices of the left and right sides of the brain) according to Student's t -criterion.

(левом) обонятельном бугорке. Таким образом, ВЛП и ВПП вызывали диаметрально противоположные изменения в контралатеральном обонятельном бугорке: соотношение ДОФУК/ДА справа при ВЛП оказывалось достоверно ниже данного показателя слева при ВПП ($p < 0,01$). Кроме описанного эффекта, при ВПП в левом обонятельном бугорке увеличивалось содержание ДОФУК ($p < 0,05$) и соотношение 5-ГИУК/5-ГТ ($p = 0,0542$) — данные изменения наблюдались исключительно при правостороннем воздействии (см. табл. 3).

В стриатуме при унилатеральной инактивации одного из полушарий увеличивалось содержание ГВК на стороне воздействия ($p < 0,001$ — при ВЛП и $p < 0,05$ — при ВПП, табл. 4). Указанные изменения сопровождалось появлением асимметрии с более высоким уровнем ГВК в стриатуме на стороне «выключенной» коры ($p < 0,05$). В данном случае эффекты ВЛП и ВПП были зеркально симметричными. Остальные последствия унилатеральной инактивации коры были специфичны для стороны воздействия. При ВЛП в стриатуме возникала асимметрия с преобладанием ДА с левой стороны ($p < 0,05$) и ДОФУК/ДА — с правой ($p < 0,05$), а при ВПП соотношение ГВК/ДА справа оказывалось больше, чем слева ($p < 0,01$, см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

У белых беспородных мышей при ВЛП изменялись девять показателей: четыре — на стороне воздействия и 5 — на противоположной, а при ВПП изменялись семь показателей: три — на стороне воздействия и четыре — на противоположной (табл. 5). При этом единственным результатом, проявлявшимся билатерально, было уменьшение содержания НА в гиппокампе при ВЛП. Все остальные эффекты были унилатеральными. Среди обнаруженных изменений следует специально отметить те, которые проявлялись зеркально симметрично независимо от того, какое именно полушарие — правое или левое — было выключено. Ипсилатеральные зеркально симметричные эффекты включали снижение уровня НА в гиппокампе, повышение уровня ГВК в обонятельном бугорке и стриатуме, а также возрастание соотношения ГВК/ДА в обонятельном бугорке. Кроме того, как при ВЛП, так и при ВПП увеличивалось содержание ДА в контралатеральном гиппокампе.

Важно подчеркнуть, что на соотношение ДОФУК/ДА в контралатеральном обонятельном бугорке выключение коры левого и правого полушария оказывало противоположное воздействие: при ВЛП данный показатель снижался, а при ВПП повышался. При ВПП в левом обонятельном бугорке возрастало соотношение не только ДОФУК/ДА, но и 5-ГИУК/5-ГТ. Поскольку образование ДОФУК и 5-ГИУК катализируется моноаминоксидазами, локализованными интранейронально [6], можно предположить, что у животных данной субпопуляции в условиях функционального ВЛП наблюдалась повышенная моноаминоксидазная активность в правом обонятельном бугорке.

Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на показатели обмена моноаминов в контралатеральных структурах, по-видимому, отражает не только участие коры больших полушарий в регуляции секреции моноаминов, но и важную роль межполушарных взаимодействий в данном процессе. Обнаруженная специфика эффектов выключения коры левого и правого полушария может быть обусловлена асимметрией системы комиссуральных связей, характерной для белых беспородных мышей [7]. Проведенное нами ранее морфологическое исследование особенностей комиссуральных связей у белых беспородных мышей [7] свидетельствует в пользу лучшего развития комиссуральных волокон, обеспечивающих воздействие теменной коры правого полушария на симметричные области левого. Поскольку теменная кора у грызунов в основном активируется соматосенсорными стимулами [8], вероятно, кора правого полушария у белых беспородных мышей играет ведущую роль в регуляции соматической чувствительности. В наших экспериментах только функциональное ВПП вызывало у данной линии животных тенденцию к ипсилатеральному снижению уровня НА в коре ($p = 0,0593$, см. табл. 5), что косвенно подтверждает это предположение.

Обращает на себя внимание, что у при ВЛП уровень НА в гиппокампе снижался билатерально, а при ВПП — только справа (см. табл. 5). Это позволяет предположить, что комиссура гиппокама, которая осталась за рамками исследования [7], также асимметричная.

В связи с особенностями влияния унилатеральной инактивации коры одного из полушарий на моноаминергические системы дорсального и вентрального стриатума следует обсудить асимметрию позы, которая отмечена у всех белых беспородных мышей на фоне ВПП. Эта асимметрия наблюдалась у всех особей и состояла в «наклоне» головы относительно тела вправо, как это обычно происходит при повороте животного в правую сторону. При этом асимметрия позы не приводила к заметному изменению локомоторной активности животных, но, если побеспокоить животное, оно не двигалось по прямой, а совершало поворот направо. В ранних работах, посвященных связи асимметрии дофаминергической системы стриатума и двигательного поведения у крыс, описано вращение животных под действием амфетамина [9]. Такое поведение сопровождалось асимметрией уровня ДА в стриатуме: он был выше на стороне, противоположной предпочитаемому направлению вращения [9]. Однако, по нашим данным, у белых беспородных мышей унилатеральная инактивация коры вызывает в ипсилатеральном стриатуме повышение уровня ГВК. Поскольку катехол-О-метилтрансфераза, определяющая образование ГВК из ДА, локализована экстраклеточно [6], уровень ГВК можно считать показателем интенсивности синаптического выброса ДА. Таким образом, непосредственным результатом функционального выключения коры одного из полушарий, по-видимому, является усиление выброса ДА на стороне

Таблица 4. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в стриатуме у белых беспородных мышей**Table 4.** Effects of functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on monoamine content and their metabolites in the striatum in white outbred mice

| Параметры | Группа животных (воздействие) | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | ложнооперированные | | выключение коры левого полушария | | выключение коры правого полушария | |
| По отношению к исследуемой стороне мозга | – | | ипси- | контра- | контра- | ипси- |
| Сторона мозга | Левая | Правая | Левая | Правая | Левая | Правая |
| Норадреналин | 0,09 ± 0,02 | 0,12 ± 0,01 | 0,10 ± 0,02 | 0,12 ± 0,01 | 0,12 ± 0,02 | 0,12 ± 0,02 |
| ДА | 2,13 ± 0,39 | 2,19 ± 0,49 | 2,43 ± 0,32 | 1,45 ± 0,10 ^{#AC} | 2,83 ± 0,45 | 3,36 ± 0,71 [#] |
| ДОФУК | 0,66 ± 0,11 | 0,66 ± 0,08 | 0,58 ± 0,12 | 0,58 ± 0,06 | 0,78 ± 0,12 | 0,91 ± 0,13 |
| ДОФУК/ДА | 0,33 ± 0,04 | 0,37 ± 0,07 | 0,26 ± 0,06 | 0,39 ± 0,05 ^{#AC} | 0,28 ± 0,03 | 0,35 ± 0,06 |
| ГВК | 0,16 ± 0,02 | 0,18 ± 0,02 | 0,29 ± 0,02 ^{***} | 0,17 ± 0,02 ^{#AC} | 0,16 ± 0,02 [#] | 0,28 ± 0,04 ^{#AC;#*} |
| ГВК/ДА | 0,08 ± 0,01 | 0,09 ± 0,02 | 0,13 ± 0,02 | 0,11 ± 0,02 | 0,07 ± 0,01 [#] | 0,09 ± 0,01 ^{#;#AC} |
| 5-ГТ | 0,25 ± 0,03 | 0,25 ± 0,03 | 0,27 ± 0,03 | 0,27 ± 0,04 | 0,25 ± 0,03 | 0,30 ± 0,07 |
| 5-ГИУК | 0,30 ± 0,03 | 0,31 ± 0,04 | 0,32 ± 0,04 | 0,29 ± 0,02 | 0,31 ± 0,03 | 0,35 ± 0,04 |
| 5-ГИУК/5-ГТ | 1,31 ± 0,21 | 1,33 ± 0,23 | 1,19 ± 0,11 | 1,15 ± 0,14 | 1,33 ± 0,18 | 1,24 ± 0,20 |

Примечание: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипсилатерального и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$, ^{##AC} $p < 0,01$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по t -критерию Стьюдента.

Обозначения см. в примечании к табл. 1.

Note: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, differences from the corresponding index measured in sham-operated animals; [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$, reliable differences between the results of the cortical silencing of the hemisphere, ipsilateral and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, ^{##AC} $p < 0.01$, asymmetry signs (differences between the corresponding indices of the left and right sides of the brain) according to Student's t -criterion. See Table 1 note for designations.

Таблица 5. Статистически достоверные изменения показателей моноаминергических систем в симметричных структурах переднего мозга белых беспородных мышей после функционального выключения коры левого и правого полушария**Table 5.** Statistically significant changes in monoamine metabolism in symmetrical forebrain areas in white outbred mice after functional inactivation of the left hemisphere and the right hemisphere cortex

| Параметры | Воздействие | | | |
|------------------------|-----------------|-------------|-------------------------------------|----------------------|
| | левое полушарие | | правое полушарие | |
| Сторона мозга | Левая | Правая | Левая | Правая |
| Кора больших полушарий | – | ↑ДА ↑ГВК | – | ↓НА ($p = 0,0593$) |
| Гиппокамп | ↓НА | ↓НА ↑ДА | ↑ДА | ↓НА ↑5-ГИУК/5-ГТ |
| Обонятельный бугорок | ↑ГВК ↑ГВК/ДА | ↓ДОФУК/ДА | ↑ДОФУК ↑ДОФУК/ДА ↑5-ГИУК/5-ГТ | |
| Стриатум | ↑ГВК | – | – | ↑ГВК |

Примечание: зеркально симметричные эффекты выделены жирным курсивом, противоположные изменения соотношения ДОФУК/ДА в контралатеральном обонятельном бугорке — курсивом. Обозначения см. в примечании к табл. 1.

Note: Bold italics, mirror-symmetric effects; italics, opposite changes in the DOPAC/DA ratio in the contralateral olfactory tubercle.

See Table 1 note for designations.

инактивированной коры. Содержание ДА уменьшается, скорее всего, вследствие повышенного высвобождения (и, следовательно, экстраклеточного метаболизма) данного медиатора и не имеет самостоятельного значения.

Необходимо отметить, что у беспородных мышей ипсилатеральное повышение уровня ГВК в стриатуме и соответствующая асимметрия проявлялись при функциональном выключении коры любого полушария. Однако познавая

асимметрия сопровождала только ВПП, при котором выброс ДА возрастал только в стриатуме, но не в обонятельном бугорке (компоненте вентрального стриатума). Можно заключить, что функциональное выключение коры любого полушария приводит к повышению выброса ДА в стриатуме, но это само по себе еще не является необходимым условием проявления двигательной стереотипии. И, вопреки классическим представлениям [9, 10], проявлению поздней асимметрии способствует не столько асимметрия выброса ДА в подкорковых образованиях, сколько дисбаланс между нигростриатной и мезолимбической системами на одной из сторон мозга [11, 12]. В данном случае поворот тела вправо был вызван повышением активности правой нигростриатной системы без соответствующих изменений в правой мезолимбической системе. Сбалансированное увеличение выброса ДА в структурах вентрального и дорсального стриатума, даже если оно происходит унилатерально, не приводит к поздней асимметрии.

ВЫВОДЫ

1. Врожденная асимметрия комиссуральных связей, свойственная белым беспородным мышам [7], сказывается на проявлении влияния унилатеральной инактивации коры на обмен моноаминов в структурах переднего мозга. ВПП вызывает ипсилатеральное снижение уровня НА в гиппокампе и увеличение выброса ДА в обонятельном бугорке и стриатуме. Комплекс моноаминергических эффектов ВПП не включает соответствующих изменений в обонятельном бугорке.

2. Асимметрия позы в форме «поворота» вправо, свойственная всем белым беспородным мышам с «выключенной» корой правого полушария, вызвана не унилатеральным увеличением выброса ДА в подкорковых структурах, а нарушением баланса между активностью нигростриатной и мезолимбической системами на стороне инактивированного полушария.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Егоров А.Ю. *Нейропсихология девиантного поведения*. Санкт-Петербург: Речь, 2006. 223 с.
- Изнак А.Ф., Тиганов А.С., Изнак Е.В., Сорокин С.А. ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии // *Физиология человека*. 2013. Т. 39, № 4. С. 49–57. EDN: QIPNAX doi: 10.7868/S0131164613040061
- Leão A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex // *J Neurophysiol*. 1944. Vol. 7, N. 6. P. 359–390. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. *Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*. Москва: Высшая школа, 1991. 399 с.
- Михеев В.В., Шабанов П.Д. *Фармакологическая асимметрия мозга*. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 384 с.
- Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th edit. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.
- Карпова И.В., Попковский Н.А., Прошин С.Н., и др. Морфологические различия комиссуральных связей переднего мозга у белых беспородных мышей и мышей линии BALB/C // *Медицинский академический журнал*. 2021. Т. 21, № 2. С. 99–105. EDN: NPGTVJ doi: 10.17816/MAJ71636
- Краснощекова Е.И. *Модульная организация нервных центров*. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ, 2007. 130 с.

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, В.В. Михеев, Е.В. Бычков — 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. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2024-0015 «Нейробиологические механизмы патогенеза социально значимых заболеваний и посттравматических расстройств. Подходы к моделированию патологических процессов и коррекции нарушений».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института экспериментальной медицины протокол № 2/23 от 15.06.2023.

ADDITIONAL INFORMATION

The contribution of the authors. 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, V.V. Mikheev, E.R. Bychkov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; I.V. Karpova, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

The source of financing. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2024-0015 “Neurobiological mechanisms of the pathogenesis of socially significant diseases and post-traumatic disorders. Approaches to modeling pathological processes and correcting disorders”.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine Protocol No. 2/23 of 06.05.2023.

9. Glick S.D., Ross D.A. Right-sided population bias and lateralization of activity in normal rats // *Brain Res.* 1981. Vol. 205, N. 1. P. 222–225. doi: 10.1016/0006-8993(81)90737-x

10. Molochnikov I., Cohen D. Hemispheric differences in the mesostriatal dopaminergic system // *Front Syst Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 110. doi: 10.3389/fnsys.2014.00110

11. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Изменение обмена моноаминов в головном мозге при унилатеральной корковой распространяющейся депрес-

сии у мышей BALB/c // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023. Т. 14, № 4. С. 221–228. EDN: HKIWDD doi: 10.17816/phbn568613

12. 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. EDN: VIUURH doi: 10.17816/phbn321621

REFERENCES

1. Egorov AY. *Neuropsychology of deviant behaviour.* Saint Petersburg: Speech, 2006. 223 p. (In Russ.)

2. Iznak AF, Tiganov AS, Iznak EV, Sorokin SA. EEG correlates and possible predictors of the efficacy of the treatment of endogenous depression. *Human Physiology.* 2013;39(4):49–57. EDN: QIPHAX doi: 10.7868/S0131164613040061

3. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7(6):359–390. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359

4. Buresh Ya, Bureshova O, Houston DP. *Methodology and basic experiments on the study of brain and behaviour.* Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 399 p. (In Russ.)

5. Mikheev BB, Shabanov PD. *Pharmacological asymmetry of the brain.* Saint Petersburg: Elby-SPb, 2007. 384 p. (In Russ.)

6. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th edit.* Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.

7. Karpova IV, Popkovsky NA, Proshin SN, et al. Morphological differences in the commissural connections of the forebrain in white outbred mice and BALB/C mice. *Medical academic journal.* 2021;21(2):99–105. EDN: NPGTVJ doi: 10.17816/MAJ71636

8. Krasnoshchekova EI. *Modular organisation of nerve centres.* Saint Petersburg: SPbSU Publ., 2007. 130 p. (In Russ.)

9. Glick SD, Ross DA. Right-sided population bias and lateralization of activity in normal rats. *Brain Res.* 1981;205(1):222–225. doi: 10.1016/0006-8993(81)90737-x

10. Molochnikov I, Cohen D. Hemispheric differences in the mesostriatal dopaminergic system. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:110. doi: 10.3389/fnsys.2014.00110

11. Karpova IV, Mikheev VV, Bychkov ER, Shabanov PD. Changes in monoamine metabolism in the brain during unilateral cortical spreading depression in BALB/c mice. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(4):221–228. doi: 10.17816/phbn568613

12. 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. EDN: VIUURH doi: 10.17816/phbn321621

ОБ АВТОРАХ

***Инеcса Владимировна Карпова**, д-р биол. наук, доцент; адрес: ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Владимир Владимирович Михеев, д-р биол. наук; e-mail: vmikheev58@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Inessa V. Karpova**, Dr. Biol. Sci. (Physiology, Pharmacology), Assistant Professor; address: 12 Akademika Pavlova str., St. Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Vladimir V. Mikheev, Dr. Sci. (Biology, Pharmacology); e-mail: vmikheev58@gmail.com

Evgenii R. Bychkov, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacology); ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacology), Professor; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author