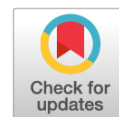


УДК 612.825:615.214

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

Научная статья



Изменение обмена моноаминов в головном мозге при унилатеральной корковой распространяющейся депрессии у мышей BALB/c

И.В. Карпова, В.В. Михеев, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Мыши линии BALB/c могут служить адекватной моделью для выяснения особенностей действия нейротропных препаратов в условиях аномальных межполушарных взаимодействий.

Цель. Изучить влияние унилатеральной корковой распространяющейся депрессии на обмен моноаминов у мышей линии BALB/c.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 24 половозрелых самцах мышей линии BALB/c. Унилатеральную корковую распространяющуюся депрессию (функциональное выключение коры одного из больших полушарий головного мозга) вызывали путем аппликации фильтровальной бумаги 1 × 1 мм, смоченной 25 % раствором хлорида калия. 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 (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

Результаты. Унилатеральная корковая распространяющаяся депрессия сопровождалась снижением уровня НА в гиппокампе и возрастанием показателей экстраклеточного обмена ДА (ГВК и/или ГВК/ДА) в обонятельном бугорке и стриатуме на стороне инактивированной коры. При этом только функциональное выключение правого полушария вызывало, кроме перечисленных эффектов, билатеральное снижение уровня НА в коре, а также снижение содержания НА и соотношения ДОФУК/ДА в левом (контралатеральном) гиппокампе. Закономерных изменений позы животных после односторонней инактивации коры больших полушарий выявлено не было.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что у мышей линии BALB/c кора правого полушария играет доминирующую роль в регуляции активности норадренергической системы головного мозга.

Ключевые слова: мыши линии BALB/c; модель аутизма; корковая распространяющаяся депрессия; моноамины; асимметрия головного мозга.

Как цитировать

Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Изменение обмена моноаминов в головном мозге при унилатеральной корковой распространяющейся депрессии у мышей BALB/c // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 221–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

Research Article

Changes in monoamine metabolism in the brain during unilateral cortical spreading depression in BALB/c mice

Inessa V. Karpova, Vladimir V. Mikheev, Evgeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: BALB/c mice can be adequate models for elucidating the actions of neurotropic drugs in conditions of abnormal interhemispheric interactions.

AIM: To examine the effect of unilateral cortical spreading depression on monoamine metabolism in BALB/c mice.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-four adult male BALB/c mice were analyzed. Unilateral cortical spreading depression (functional inactivation of one of the cerebral hemisphere cortex) was induced by applying a 1 × 1 mm filter paper moistened with a 25% KCl solution. Fifteen minutes after exposure, the animals were decapitated. By using high-performance liquid chromatography with an electrochemical detector in the cerebral cortex, hippocampus, olfactory tubercle, and striatum, the levels of norepinephrine (NE), dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their metabolites (dioxypheylacetic [DOPAC], homovanilinic [HVA] and 5-hydroxyindolacetic acids) were measured.

RESULTS: Unilateral cortical spreading depression was accompanied by a decrease in NE levels in the hippocampus and an increase in the DA extracellular metabolism (HVA and/or HVA/DA) in the olfactory tubercle and striatum on the side of the inactivated cortex. In addition to the listed effects, only functional inactivation of the right hemisphere caused a bilateral decrease in the NE level in the cortex and a decrease in the NE level and the DOPAC/DA ratio in the left (contralateral) hippocampus. No regular changes were noted in the posture of animals after the unilateral inactivation of the cerebral cortex.

CONCLUSION: The results suggest that in BALB/c mice, the right hemisphere cortex plays a dominant role in regulating the activity of the noradrenergic system in the brain.

Keywords: BALB/c mice; autism model; cortical spreading depression; monoamines; brain asymmetry.

To cite this article

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: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

Received: 19.08.2023

Accepted: 30.10.2023

Published: 25.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Адекватный подбор нейрореплетиков и антидепрессантов — важный аспект персонализированной терапии расстройств аутистического спектра [1, 2]. Отмечается, что аутизм сопровождается нарушением развития мозолистого тела и, как следствие, изменением латерализации функций головного мозга [3–5]. Одной из моделей аутизма на животных считаются мыши линии BALB/c [6, 7]. Установлено, что, в отличие от белых беспородных мышей, для которых характерно асимметричное строение мозолистого тела, у мышей линии BALB/c мозолистое тело симметрично [8]. Поэтому эти животные могут служить адекватной моделью для выяснения особенностей действия нейротропных препаратов в условиях аномальных межполушарных взаимодействий.

Основным методическим подходом в экспериментах, посвященных исследованию доминирования одного из полушарий головного мозга в регуляции различных физиологических функций, служит унилатеральная инактивация коры головного мозга с помощью распространяющейся депрессии — термин, предложенный A. Leão [9].

На фоне унилатеральной корковой распространяющейся депрессии соединения, изменяющие моноаминергическую передачу, по-разному влияют на поведение белых беспородных и мышей линии BALB/c [10]. Однако воздействие самой процедуры функционального выключения коры головного мозга на обмен моноаминов до сих пор изучено не было.

Цель работы — изучение влияния унилатеральной корковой распространяющейся депрессии на обмен моноаминов у мышей линии BALB/c.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 24 половозрелых самцах мышей линии BALB/c массой 18–22 г. Животных содержали по 8 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 3 группы, по 8 особей в каждой: с выключенным левым полушарием, с выключенным правым полушарием и ложнооперированные. За 2 сут до эксперимента у животных под эфирным наркозом удаляли фрагмент кожи между ушами, а с обнажившейся поверхности черепа — надкостницу. После этого над одной из гемисфер в теменной кости черепа высверливали отверстие диаметром 1–1,5 мм. Одностороннюю корковую распространяющуюся депрессию вызывали путем эпидуральной аппликации фильтровальной бумаги 1 × 1 мм, смоченной 25 % раствором хлорида калия (KCl) [9, 10]. У ложнооперированных мышей, которые служили контрольной группой, проделывали все те же подготовительные операции и манипуляции, но без трепанации черепа

и аппликации. Через 15 мин после аппликации KCl каждое животное помещали на гладкую горизонтальную поверхность и визуально оценивали очевидные изменения позы, после чего декапитировали.

Из правой и левой половин мозга на льду выделяли кору больших полушарий, гиппокамп, обонятельный бугорок и 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 (10 000 об/мин), после чего центрифугировали в течение 20 мин с ускорением 14 000 g при температуре 6 °С. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при температуре не выше –70 °С. Пробы повторно размораживали в день анализа, после чего повторно 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 5u 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 (pH 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 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, измеренными с разных сторон мозга, оценивали по парному *t*-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное выключение одного из полушарий у мышей линии BALB/c не приводило к закономерным изменениям позы животных. При выключении левого полушария (ВЛП) у 62,5 % мышей наблюдался поворот тела влево, а у 37,5 % — вправо. Выключение коры правого полушария (ВПП) у 37,5 % особей сопровождалось поворотом

тела влево, у 37,5 % — вправо, а у 25 % поза была симметричной.

Результаты измерения содержания МА и их метаболитов в коре больших полушарий головного мозга у мышей линии BALB/c представлены в таблице 1. Уровень НА достоверно снижался только при ВПП, причем данное воздействие происходило не только на стороне воздействия ($p < 0,01$), но и в контралатеральном (левом) полушарии ($p < 0,01$). ВЛП не приводило к статистически достоверным изменениям уровня НА: на стороне инактивации отмечалась лишь тенденция к снижению содержания НА ($p = 0,0654$; см. табл. 1). При ВЛП в коре выключенного полушария возрастало содержание ГВК ($p < 0,05$). При этом у мышей с ВЛП возникала асимметрия с преобладанием данного метаболита ДА на стороне инактивации ($p = 0,0561$, см. табл. 1). При ВПП на стороне инактивации (справа) возрастало содержание другого метаболита ДА — ДОФУК ($p < 0,05$, см. табл. 1). Несмотря на то, что функциональное выключение коры не приводило к достоверным изменениям показателей 5-ГТ-ергической системы, после выключения любого полушария возникала асимметрия по уровню метаболита 5-ГТ (5-ГИУК)

с преобладанием данного показателя на стороне выключенной коры ($p < 0,01$, см. табл. 1).

Функциональное выключение коры каждого полушария приводило к снижению уровня НА в гиппокампе (табл. 2). При ВЛП содержание НА снижалось только на стороне воздействия ($p < 0,01$), а при ВПП — слева ($p < 0,05$) и справа ($p < 0,01$). Влияния выключения полушарий на ДА-систему гиппокампа были специфическими для стороны воздействия. ВЛП приводило к появлению асимметрии по содержанию ДОФУК с преобладанием этого метаболита на стороне инактивации ($p < 0,05$), хотя сам уровень ДОФУК в гиппокампе при инактивации коры не изменялся (см. табл. 2). При ВПП возрастало соотношение ДОФУК/ДА в контралатеральном (левом) гиппокампе ($p < 0,05$), при этом величина данного показателя слева становилась больше, чем справа ($p < 0,05$, см. табл. 2). По соотношению ГВК/ДА при ВПП возникала противоположная асимметрия ($p < 0,05$, см. табл. 2). ВЛП подобных эффектов не вызывало.

Функциональная инактивация каждого полушария вызывала ипсилатеральное повышение содержания ГВК в обонятельном бугорке ($p < 0,01$ слева и $p < 0,05$

Таблица 1. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в коре больших полушарий головного мозга у мышей линии BALB/c

Table 1. Effects of the functional inactivation of the cortex in one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the brain cortex of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
	–		ипси-	контра-	контра-	ипси-
	Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая
НА	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,12 ± 0,02 (*) $p = 0,0654$	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,02*	0,09 ± 0,01**
ДА	0,27 ± 0,06	0,17 ± 0,03	0,25 ± 0,04	0,32 ± 0,08	0,30 ± 0,06	0,19 ± 0,02
ДОФУК	0,18 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,01#	0,19 ± 0,02*
ДОФУК/ДА	0,76 ± 0,18	0,77 ± 0,08	0,84 ± 0,14	0,75 ± 0,19	0,56 ± 0,07	0,75 ± 0,14
ГВК	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,13 ± 0,01*	0,09 ± 0,01 (#)AC $p = 0,0561$	0,08 ± 0,01###	0,10 ± 0,01
ГВК/ДА	0,33 ± 0,06	0,43 ± 0,07	0,51 ± 0,07	0,38 ± 0,11	0,29 ± 0,06#	0,35 ± 0,04
5-ГТ	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,018	0,10 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01
5-ГИУК	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,14 ± 0,02###AC	0,11 ± 0,01#	0,14 ± 0,01###AC
5-ГИУК/5-ГТ	1,85 ± 0,27	1,68 ± 0,10	2,59 ± 0,38	1,97 ± 0,24	1,47 ± 0,17#	1,83 ± 0,21

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, (*) $p = 0,0654$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ###AC $p < 0,01$, (#)AC $p = 0,0561$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, (*) $p = 0,0654$, differences from the corresponding index measured in sham operated animals; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, significant differences in the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ###AC $p < 0,01$, (#)AC $p = 0,0561$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding parameters of the left and right sides of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 2. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в гиппокампе у мышей линии BALB/c**Table 2.** Effects of the functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the hippocampus of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
	–		ипси-	контра-	контра-	ипси-
	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,03	0,27 ± 0,03**	0,32 ± 0,04	0,29 ± 0,03*	0,27 ± 0,03**
ДА	0,33 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,31 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,04
ДОФУК	0,21 ± 0,03	0,24 ± 0,054	0,22 ± 0,03	0,17 ± 0,02 ^{#AC}	0,20 ± 0,02	0,17 ± 0,03
ДОФУК/ДА	0,51 ± 0,09	0,71 ± 0,12	0,70 ± 0,05	0,62 ± 0,08	0,84 ± 0,08*	0,66 ± 0,04 ^{#AC}
ГВК	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,13 ± 0,04	0,12 ± 0,02
ГВК/ДА	0,47 ± 0,12	0,42 ± 0,09	0,45 ± 0,04	0,40 ± 0,04	0,354 ± 0,04	0,49 ± 0,06 ^{#AC}
5-ГТ	0,32 ± 0,05	0,38 ± 0,08	0,39 ± 0,05	0,40 ± 0,05	0,254 ± 0,02 [#]	0,27 ± 0,02 [#]
5-ГИУК	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,05	0,45 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,33 ± 0,03 [#]	0,35 ± 0,04
5-ГИУК/5-ГТ	1,33 ± 0,09	1,21 ± 0,16	1,25 ± 0,15	1,10 ± 0,11	1,36 ± 0,15	1,31 ± 0,15

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; # $p < 0,05$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- 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. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, differences from the corresponding index measured in sham operated animals; # $p < 0.05$, significant differences in the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding indicators of the left and right sides of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 3. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в обонятельном бугорке у мышей линии BALB/c**Table 3.** Effects of the functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the olfactory tubercle of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
	–		ипси-	контра-	контра-	ипси-
	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,40 ± 0,03	0,49 ± 0,03 ^{#AC}	0,37 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,03
ДА	2,23 ± 0,26	2,38 ± 0,16	2,34 ± 0,20	2,24 ± 0,22	2,43 ± 0,19	2,23 ± 0,19
ДОФУК	0,40 ± 0,04	0,45 ± 0,04 ^{#AC}	0,42 ± 0,03	0,39 ± 0,05	0,44 ± 0,04	0,40 ± 0,03
ДОФУК/ДА	0,20 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,029
ГВК	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,28 ± 0,02**	0,21 ± 0,02 ^{###AC}	0,22 ± 0,01 [#]	0,28 ± 0,02 ^{#AC} **
ГВК/ДА	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,01**	0,10 ± 0,01 ^{#AC}	0,10 ± 0,01 [#]	0,13 ± 0,01 ^{#AC} ***
5-ГТ	0,29 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,27 ± 0,01	0,30 ± 0,02
5-ГИУК	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,20 ± 0,02
5-ГИУК/5-ГТ	0,76 ± 0,08	0,67 ± 0,08	0,78 ± 0,05	0,69 ± 0,07	0,76 ± 0,08	0,69 ± 0,07

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; # $p < 0,05$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$, ^{###AC} $p < 0,01$, ^{###AC} $p < 0,001$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, differences from the corresponding index measured in sham operated animals; # $p < 0.05$, significant differences in the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, ^{###AC} $p < 0.01$, ^{###AC} $p < 0.001$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding indicators of the left and right sides of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 4. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в стриатуме у мышей линии BALB/c

Table 4. Effects of the functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the striatum of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
	–		ипси-	контра-	контра-	ипси-
	Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая
НА	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03
ДА	3,40 ± 0,22	3,97 ± 0,71	2,98 ± 0,24	3,49 ± 0,43	3,98 ± 0,63	2,71 ± 0,37
ДОФУК	0,62 ± 0,05	0,59 ± 0,05	0,63 ± 0,02	0,53 ± 0,07	0,59 ± 0,07	0,54 ± 0,07
ДОФУК/ДА	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,16 ± 0,01 ^{#AC}	0,16 ± 0,01 ^{##}	0,21 ± 0,03
ГВК	0,31 ± 0,07	0,32 ± 0,04	0,42 ± 0,03*	0,24 ± 0,03 ^{##AC}	0,30 ± 0,04 [#]	0,35 ± 0,03 ^{#AC #}
ГВК/ДА	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,15 ± 0,01**	0,07 ± 0,01 ^{##AC}	0,08 ± 0,01 ^{####}	0,14 ± 0,01 ^{##AC ### *}
5-ГТ	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,02
5-ГИУК	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,03
5-ГИУК/5-ГТ	1,80 ± 0,17	1,67 ± 0,17	1,79 ± 0,22	1,76 ± 0,21	1,84 ± 0,19	2,05 ± 0,38

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- 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. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, differences from the corresponding parameter measured in sham operated animals; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$, #### $p < 0.0001$, significant differences of the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, ^{##AC} $p < 0.01$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding indicators of the left and right side of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillinic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 5. Статистически значимые изменения показателей обмена моноаминов в симметричных структурах переднего мозга мышей линии BALB/c после функционального выключения коры

Table 5. Statistically significant changes in monoamine metabolism in symmetrical forebrain areas in BALB/c mice after functional inactivation

Изменение показателей	Левое полушарие		Правое полушарие	
	ВЛП (ILH)	ВПП (IRH)	Левая сторона	Правая сторона
Сторона мозга	Левая сторона	Правая сторона	Левая сторона	Правая сторона
Кора больших полушарий	↓НА ($p = 0,0654$) ↑ГВК		↓НА	↓НА ↑ДОФУК
Гиппокамп	↓НА		↓НА ↑ДОФУК/ДА	↓НА
Обонятельный бугорок	↑ГВК ↑ГВК/ДА			↑ГВК ↑ГВК/ДА
Стриатум	↑ГВК ↑ГВК/ДА			↑ГВК/ДА

Примечание: Зеркально симметричные эффекты выделены жирным шрифтом. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; ВЛП — выключение коры левого полушария; ВПП — выключение коры правого полушария.

Note: Mirror-symmetric effects are in bold. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillinic acid; ILH — inactivation of the left hemisphere; IRH — inactivation of the right hemisphere; NE — norepinephrine.

справа) и соотношения ГВК/ДА ($p < 0,01$) с проявлением статистически значимой асимметрии по этим показателям (табл. 3). Эффекты были зеркально симметричными. Поскольку ГВК является продуктом активности катехол-О-метилтрансферазы, локализованной внеклеточно [11], данные изменения свидетельствуют о повышении выброса ДА в обонятельном бугорке на стороне выключенной коры.

Воздействие унилатеральной инактивации коры на показатели обмена моноаминов в стриатуме было практически таким же, как и в обонятельном бугорке. Функциональное выключение коры приводило к ипсилатеральному возрастанию уровня ГВК (достоверно — слева: $p < 0,05$) и соотношения ГВК/ДА ($p < 0,01$ слева и $p < 0,05$ справа, табл. 4). Несмотря на то, что соотношение ДОФУК/ДА при выключении коры достоверно не изменялось, значение данного показателя в ипсилатеральном стриатуме несколько повышалось, а в контралатеральном — снижалось, что приводило к появлению левосторонней асимметрии после ВЛП ($p < 0,05$), но не ВПП (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У мышей линии BALB/c при ВЛП были зарегистрированы изменения 7 показателей, причем только на стороне воздействия, а при ВПП — 9 показателей, 6 из которых происходили на стороне воздействия, а 3 — на противоположной. Большинство эффектов, вызванных унилатеральной инактивацией коры больших полушарий, были зеркально симметричными, проявлялись на стороне воздействия и включали снижение уровня НА в коре и гиппокампе, возрастание соотношения ГВК/ДА в обонятельном бугорке и стриатуме и ГВК — в обонятельном бугорке. При ВПП уровень НА в коре и гиппокампе снижался билатерально (табл. 5). Кроме того, только при ВПП возрастало соотношение ДОФУК/ДА в левом (контралатеральном) гиппокампе (см. табл. 5).

Следует отметить, что у мышей линии BALB/c, несмотря на ранее показанную симметрию мозолистого тела [8], проявлялись черты правополушарного доминирования в регуляции норадренергической системы: только при ВПП происходило билатеральное снижение уровня НА и в коре больших полушарий, и в гиппокампе (см. табл. 5). Данная закономерность косвенно подтверждается результатами фармакологического исследования изменения внутривидового поведения мышей на фоне унилатеральной корковой распространяющейся депрессии: у животных с «выключенным» правым полушарием были более выражены эффекты препаратов, воздействующих на НА-ергическую систему [10].

Полученные данные позволяют предположить, что у мышей линии BALB/c кора правого полушария играет ведущую роль в регуляции катехоламинергических систем, способствуя поддержанию уровня НА в коре и гиппокампе

и подавляя выброс ДА в ипсилатеральных подкорковых структурах мозга у интактных животных.

ВЫВОДЫ

1. Унилатеральная корковая распространяющаяся депрессия у мышей с симметричным строением мозолистого тела (линия BALB/c) сопровождается снижением содержания НА в гиппокампе и возрастанием показателей экстраклеточного обмена ДА (ГВК и/или ГВК/ДА) в обонятельном бугорке и стриатуме на стороне инактивированной коры.

2. У мышей линии BALB/c кора правого полушария играет доминирующую роль в регуляции активности норадренергической системы головного 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 — подготовка и анализ проб методом ВЭЖХ, написание статьи; В.В. Михеев — разработка общей концепции, операции на животных; Е.Р. Бычков — статистическая обработка результатов; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции, написание статьи.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: I.V. Karpova — preparation and analysis of samples by HPLC, writing an article; V.V. Mikheev — development of a general concept, operations on animals; E.R. Bychkov — statistical processing of results; P.D. Shabanov — development of a general concept, writing an article.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search for molecular targets for pharmacological effects in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шапошникова А.Ф. Медикаментозное лечение при детском аутизме // Аутизм и нарушения развития. 2008. Т. 6, № 3. С. 43–48.
2. Лавров Н.В., Шабанов П.Д. Расстройства аутистического спектра: этиология, лечение, экспериментальные подходы к моделированию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 21–27. DOI: 10.17816/RCF16121-27
3. Casanova M.F., El-Baz A., Elnakib A., et al. Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in autistic individuals // *Autism*. 2011. Vol. 15, No. 2. P. 223–238. DOI: 10.1177/1362361310386506
4. Hardana A.Y., Pabalanb M., Gupta N., et al. Corpus callosum volume in children with autism // *Psychiatry Res*. 2009. Vol. 174, No. 1. P. 57–61. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.03.005
5. Floris D.L., Wolfers T., Zabihi M., et al. Atypical brain asymmetry in autism – a candidate for clinically meaningful stratification // *Biol Psychiatry: Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021. Vol. 6, No. 8. P. 802–812. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.08.008
6. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Серединин С.Б. Особенности поведенческого фенотипа мышей линии BALB/c //

7. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106, № 3. С. 373–383. DOI: 10.31857/S0869813920020053
8. Семёнова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. Т. 70, № 2. С. 147–162. DOI: 10.31857/S0044467720020112
9. 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. DOI: 10.17816/MAJ71636
10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Высшая школа, 1991. 399 с.
11. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 384 с.
12. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.

REFERENCES

1. Shaposhnikova AF. Medikamentochnoe lechenie pri detskom autizme. *Autism and Developmental Disorders*. 2008;6(3):43–48. (In Russ.)
2. Lavrov NV, Shabanov PD. Autism spectrum disorders: etiology, treatment, models and experimental studies. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):21–27. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16121-27
3. Casanova MF, El-Baz A, Elnakib A, et al. Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in autistic individuals. *Autism*. 2011;15(2):223–238. DOI: 10.1177/1362361310386506
4. Hardana AY, Pabalanb M, Gupta N, et al. Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Res*. 2009;174(1):57–61. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.03.005
5. Floris DL, Wolfers T, Zabihi M, et al. Atypical brain asymmetry in autism – a candidate for clinically meaningful stratification. *Biol Psychiatry: Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(8):802–812. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.08.008
6. Kapitsa IG, Ivanova EA, Voronina TA, Seredenin SB. Autism-relevant behavioral traits in inbred strain of BALB/C mice.

7. Semenova AA, Lopatina OL, Salmina AB. Autism models and assessment techniques for autistic-like behavior in animals. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti imeni I.P. Pavlova*. 2020;70(2):147–162. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720020112
8. 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ71636
9. Buresh Ya, Bureshova O, Kh'yuston DP. *Metodika i osnovnye ehksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya*. Moscow: Vysshaya shkola, 1991. 399 p. (In Russ.)
10. Mikheev VV, Shabanov PD. *Farmakologicheskaya asimmetriya mozga*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2007. 384 p. (In Russ.)
11. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.

ОБ АВТОРАХ

***Инеcса Владимировна Карпова**, д-р биол. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины; адрес: ул. Акад. 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. Sci. (Biol., Physiology, Pharmacology), associate professor, Senior Researcher of the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology of the Institute of Experimental Medicine; address: 12, Akad Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Vladimir V. Mikheev, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology); e-mail: Vmikheev58@gmail.com

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author