

ОСОБЕННОСТИ ВОВЛЕЧЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ МОЗГА В ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У КРЫС

УДК 612.014.464:612.822.2:[612.825+612.826]
<https://doi.org/10.7816/RCF182123-130>

© **Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, Н.С. Ефимов, А.Е. Крюков, И.В. Карпова, С.С. Пюрвеев, А.В. Дробленков, П.Д. Шабанов**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С., и др. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 123–130. <https://doi.org/10.7816/RCF182123-130>

Поступила: 20.04.2020

Одобрена: 23.05.2020

Принята: 19.06.2020

Целью настоящей работы было изучение влияния стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса на обмен моноаминов в терминальных структурах мезокортиколимбической и нигростриарной систем: прилежащем ядре и стриатуме. Крысам самцам Вистар вживляли электроды в латеральный гипоталамус и в дальнейшем обучали реакции самостимуляции. Также отбирали животных, у которых наблюдались отрицательные эмоциональные реакции после нажатия педали для самостимуляции. В дальнейшем производили навязанную стимуляцию в течение 5 мин и животных декапитировали. Содержание норадреналина, дофамина (ДА) и его метаболитов 3,4-диоксифенилуксусной (ДОФУК) и гомованилиновой кислот, серотонина (5-ГК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в прилежащем ядре и стриатуме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон снижала уровень дофамина в прилежащем ядре, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны увеличивала обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре, о чем свидетельствовало увеличение отношения ДОФУК/ДА и 5-ГИУК/5-ГК соответственно. В стриатуме снижался уровень серотонина при стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны снижала уровень 5-ГИУК в стриатуме по сравнению с контроль-

ными животными и животными со стимуляцией отрицательных эмоциогенных зон, а также увеличивала оборот серотонина, о чем свидетельствует увеличение отношения 5-ГИУК/5-ГК по сравнению с контрольными животными. Активность норадренергической системы при электрической стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон в настоящем эксперименте не изменялась. Таким образом, электрическая стимуляция как положительных, так и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса увеличивает обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре и стриатуме. Однако эти изменения выражены в большей степени при стимуляции положительных эмоциогенных зон гипоталамуса по сравнению с отрицательными эмоциогенными зонами. Также отмечается структурная специфичность наблюдаемых изменений. Обмен дофамина в большей степени увеличивается в прилежащем ядре, а обмен серотонина — в стриатуме. Полученные данные свидетельствуют о значении величины активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга для формирования модальности эмоциональных реакций. Данные могут быть использованы при разработке новых подходов для лечения и профилактики зависимости и других состояний, связанных с дисрегуляцией эмоциональной сферы.

◆ **Ключевые слова:** латеральный гипоталамус; самостимуляция; аверсивная стимуляция; дофамин; серотонин; норадреналин; прилежащее ядро; стриатум.

FEATURES OF THE INVOLVEMENT OF THE DOPAMINE AND SEROTONIN BRAIN SYSTEMS IN POSITIVE AND NEGATIVE EMOTIONAL STATES IN RATS

© **E.R. Bychkov, A.A. Lebedev, N.S. Efimov, A.E. Kryukov, I.V. Karpova, S.S. Pyurveev, A.V. Droblenkov, P.D. Shabanov**
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bychkov ER, Lebedev AA, Efimov NS, et al. Features of the involvement of the dopamine and serotonin brain systems in positive and negative emotional states in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(2):123-130. <https://doi.org/10.7816/RCF182123-130>

Received: 20.04.2020

Revised: 23.05.2020

Accepted: 19.06.2020

The aim was to study the effect of rewarding and aversive stimulation of lateral hypothalamus on the turnover of mono-

amines in the terminal structures of the mesocorticolimbic and nigrostriatal systems: the nucleus accumbens (NAc) and

striatum (St). The Wistar male rats were implanted electrodes in the lateral hypothalamus and further trained in self-stimulation test. Animals were also selected on aversive emotional reactions were observed after pressing the pedal for self-stimulation. Subsequently, forced stimulation was performed for 5 minutes and the animals were decapitated. The content of norepinephrine, dopamine (DA) and its metabolites 3,4-dioxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid, serotonin (5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the nucleus accumbens and striatum were determined by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Positive and aversive stimulation of lateral hypothalamus decreased the level of DA in the NAc, however, only stimulation of the positive emotogenic zone increased the DA and 5-HT turnover in the NAc, as evidenced by an increase in the DOPAC/DA and 5-HIAA/SER ratios, respectively. Rewarding and aversive stimulation decreased the level of 5-HT in St, however, only rewarding stimulation decreased

the St level of 5-HIAA compared to control and animals with aversive stimulation. Rewarding stimulation increased the turnover of serotonin in St, as evidenced by the increase of 5-HIAA/5-HT ratios. The activity of the noradrenergic system did not change after rewarding and aversive stimulation. Thus, both rewarding and aversive electrical stimulation increases the turnover of DA and 5-HT in NAc and St. However, these changes are more significant after rewarding stimulation. DA turnover increases more in NAc, and 5-HT turnover – in St. The data obtained indicate the specificity of the dopaminergic and serotonergic involvement for the formation of a modality of emotional reactions. Data may provide guidance for developing treatment strategies for neuropsychiatric diseases related to the malfunction of the reward system.

◆ **Keywords:** lateral hypothalamus; self-stimulation; aversive stimulation; dopamine; serotonin; norepinephrine; nucleus accumbens; striatum.

ВВЕДЕНИЕ

Подкрепляющие системы «награды» и «наказания» головного мозга лежат в основе эмоционального поведения и включают специализированные проводящие пути, медиаторами которых преимущественно служат моноамины: дофамин (ДА), норадреналин, серотонин, а также γ -аминомасляная кислота, глутамат, эндогенные опиоиды и ряд нейропептидов [1, 7, 8]. Реализация подкрепления обеспечивается взаимосвязанной работой этих систем [2, 5, 9]. На сегодняшний день нет четкого понимания различий нейробиологических механизмов, отражающих активность подкрепляющих систем «награды» и «наказания» [16, 17, 25]. В ряде работ показано, что в основе положительных подкрепляющих эффектов (удовольствия, приближения, награды) вовлекается мезокортиколимбическая система [22–24]. Она включает прилежащее ядро (nucleus accumbens, NA), вентральную область покрышки и медиальную префронтальную кору. При стимуляции миндалины, центрального серого вещества и голубого пятна чаще наблюдаются реакции избегания [10, 12, 13, 35]. Однако представление о том, что одни участки мозга узко и строго опосредуют положительное подкрепление, а другие — отвращение, не подтверждается [15, 29, 38]. С развитием более тонких методов анализа становится ясным утверждение, что в одних и тех же структурах мозга опосредуются и положительные, и отрицательные подкрепляющие эффекты [29, 37]. В частности, было показано, что нейроадаптация, вызванная действием наркотика в NA (активация фактора транскрипции CREB), способствует развитию депрессивно-подобного и авersiveного состояния у грызунов [26]. В другой работе показано, что изменение активности дофаминергических нейронов вентральной области покрышки может кодировать как состояния удовольствия, так и отвращения [33].

Мезокортиколимбическая дофаминергическая система мозга в значительной степени обеспечивает механизмы награды и наказания [3, 6, 14]. Это доказывается наблюдениями с изучением действия психостимуляторов и других наркотиков, которые способны стимулировать высвобождение ДА в мезолимбических структурах мозга [11, 20, 30]. В то же время, при синдроме отмены этих веществ регистрируют уменьшение дофаминергической медиаторной передачи в мозгу [1, 6]. Показано, что агонисты ДА D1- и D2-рецепторы стимулируют, а антагонисты угнетают реакцию самостимуляции [4, 21].

Экспериментальные данные о значении серотонинергической медиации в деятельности систем подкрепления весьма противоречивы. В ряде работ не получено данных, подтверждающих функциональную значимость серотонина (5-гидрокситриптамина — 5-HT) в эффектах самостимуляции [15]. В других же исследованиях, напротив, получены данные, свидетельствующие как об активирующей [40, 41], так и ингибирующей [27, 36] роли 5-HT в опосредовании положительных эмоциональных эффектов при стимуляции мозга. Повышение синаптического уровня 5-HT путем введения его предшественника, блокада обратного захвата 5-HT, а также блокада рецепторов 5-HT снижали потребление алкоголя [36]. При изучении серотонинергической системы в условиях отмены подкрепляющего стимула получены противоречивые данные. Как повышение, так и снижение уровня 5-HT вызывало в этих условиях снижение частоты нажатий на педаль [35]. Изучение вовлеченности 5-HT₃-рецепторов в подкрепляющие эффекты этанола [36] показало, что антагонисты этих рецепторов подавляют вызванное этанолом высвобождение ДА в вентральной области покрышки. Кроме того, антагонист 5-HT₃-рецепторов подавлял внутримозговое самовведение этанола. Другой аспект участия серотонинергической системы в механизмах подкрепления состоит в том, что активация

серотонинергической системы в прилежащем ядре подавляет дофаминзависимые виды поведения, причем особенно важное значение в этом имеет активация 5-HT_{1B}-рецепторов [29].

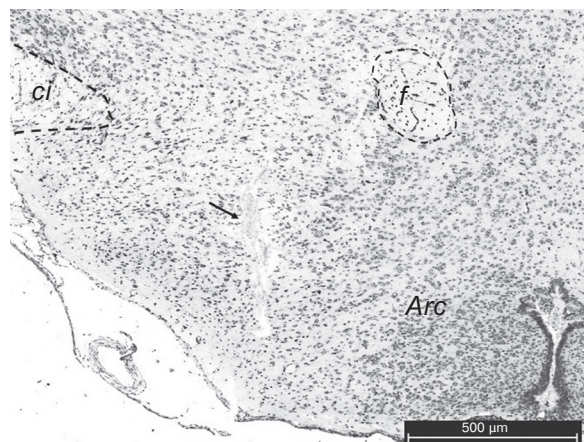
Дофаминергические, серотонинергические и норадренергические пути проходят в передний мозг в составе медиального переднего мозгового пучка (Medial Forebrain Bundle, MFB) [24]. Одни системы проходят медиально, другие — более латерально. Таким образом, стимуляция MFB должна активировать все три исследуемых пути, а степень активации зависит от локализации электрода в MFB.

Целью данной работы — изучение влияния стимуляции положительных и отрицательных эмоциональных зон медиального пучка переднего мозга в области латерального гипоталамуса на обмен моноаминов в терминальных структурах мезолимбической (прилежащее ядро) и нигростриарной (стриатум) систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 19 крысах-самцах Вистар массой 180–230 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл.). Крыс содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период. Всего было исследовано 16 крыс.

Реакция самостимуляции. Операции по вживлению электродов проводились под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с применением стереотаксического прибора фирмы «Медикор» (Венгрия). Нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25–0,30 мм, его толщина 0,12 мм) билатерально вживляли по следующим координатам: $AP = 2,5$ мм назад от брегмы, $SD = 2,0$ мм латерально от сагитального шва, $H = 8,4$ мм от поверхности черепа согласно атласу [31]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Через 10 дней после вживления электродов крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, подаваемые в течение 0,4 с). Если крыса, нажав на педаль, избегала последующих нажатий, то имела место стимуляция отрицательных эмоциональных зон латерального гипоталамуса. После установления характера зоны крысу стимулировали пороговым током в течение 5 мин (указанные пакеты импульсов по 0,4 с подавались с интервалом в 1 с в навязанном режиме). Когда эксперименты были завершены, животным вводили повышенную дозу нембутала и перфузировали физиологическим раствором, а затем формалином. Мозг извлекали,



След электрода в латеральном гипоталамусе (стрелка), расположенный ниже условной границы между сводом (*f*) и внутренней капсулой конечного мозга (*ci*). Условная линия, проведенная от свода вниз до поверхности мозга, отделяет латеральный гипоталамус от медиального гипоталамуса, в основании которого залегает протяженный комплекс аркуатного ядра (*Arc*). Окраска крезильовым фиолетовым

помещали в целлоидин, делали срезы и окрашивали в крезильовый (см. рисунок). Локализация электродов определялась с помощью атласа [31].

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Характер обмена моноаминов в структурах головного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором (ВЭЖХ). Содержание НА, ДА, 5-ОТ и метаболитов определяли на хроматографе Beckman System Gold с аналитической колонкой Zorbax C18 (C18, 250 × 4,6 мм, 5 мкм). Пробы гомогенизировали в 10 объемах 0,1 М HClO₄ и центрифугировали при 15000 g в течение 10 мин. Надосадочную жидкость в количестве 20 мкл наносили на аналитическую колонку Zorbax C18. НА, ДА, 5-ОТ, а также 3,4-диоксифенилуксусную (ДОФУК), гомованилиновую (ГВК), 5-оксииндолуксусную кислоты (5-ГИУК) разделяли с использованием в качестве подвижной фазы 0,1 М цитратно-фосфатного буфера, содержащего 0,3 мМ октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 10 % ацетонитрила (pH 3,2). Определение моноаминов и их метаболитов осуществляли на стеклоглеродном электроде при потенциале +0,7 против Ag/AgCl-электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин. Перед измерением содержания моноаминов и их метаболитов в образцах структур мозга крыс производили хроматографию стандартов. Стандарт содержал НА, ДА, 5-НТ, а также ДОФУК, ГВК, 5-ГИУК, по 6 нг каждого реагента.

Статистическая обработка полученных материалов. Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием стандартного пакета программ GraphPadPRISM 6.0, сравнивая данные с помощью метода дисперсионного анализа при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрическая стимуляция латерального гипоталамуса пороговыми для изменения поведения значениями силы тока вызывало генерализованную исследовательскую активность без обращения к находящимся в камере целевым объектам (пище, воде, педали для самостимуляции). Повышение на 10–15 % силы тока приводило к реализации специфических эмоциональных эффектов: животное проявляло элементы пищевого поведения (начинали грызть и лизать педаль). При дальнейшем увеличении силы тока возникала реакция самостимуляции. В работе использовали силу тока на 30 % выше пороговой для изменений поведения как для положительных эмоциональных точек стимуляции, так и для отрицательных.

Изучение реакции самостимуляции латерального гипоталамуса мозга крыс позволило выявить два типа точек: 1) при раздражении которых в условиях возникает стабильная самостимуляция (исследовано 9 точек), и 2) при раздражении которых в камере Скиннера возникает самостимуляция, а при длительной стимуляции — избегание (исследовано 5 точек). Вторая группа точек является как бы зонами с двухфазным подкрепляющим эффектом. Причем вторая, отрицательная, фаза обнаруживается в условиях, когда стимуляция наносится достаточно долго в навязанном режиме. Для нейрохимического анализа мы брали только точки стимуляции первого типа. В восьми случаях наблюдались эффекты только отрицательного подкрепления, стимуляция которых не позволяет выработать реакцию самораздражения в камере Скиннера и сопровождается четким эффектом избегания (наблюдаются вздрагивания, резкие повороты, крыса пятится назад). Даже одиночное раздражение центров отрицательных эмоций (стоп-зон) вызывало резко негативную реакцию. Животное стремилось избежать приближения к педали, наблюдались урикации и дефекации.

Стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон снизила уровень дофамина в прилежащем ядре по сравнению с контрольными

ми животными. Следует отметить, что снижение содержание дофамина при стимуляции положительных эмоциогенных зон было более выражено с уровнем значимости ($p < 0,01$) большим, чем при стимуляции отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса ($p < 0,05$). Однако эти изменения в уровне дофамина в прилежащем ядре не достигали достоверных различий между животными со стимуляцией положительных и отрицательных эмоциогенных зон. С другой стороны, при оценке активности дофаминергической системы по индексу метаболит/медиатор (ДОФУК/ДА) было показано достоверное увеличение этого показателя у животных со стимуляцией положительных эмоциогенных зон по сравнению с контролем (табл. 1).

Активность серотонинергической системы в прилежащем ядре была также повышена при стимуляции положительных эмоциогенных зон, о чем свидетельствует увеличение отношения 5-ГИУК/ГК в исследуемой структуре у крыс с положительным эмоциональным состоянием по сравнению с группой интактных животных ($p < 0,05$). Активность норадренергической системы в прилежащем ядре при электрической стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон не изменялась.

В стриатуме наблюдалась только тенденция к снижению уровня дофамина и увеличению его оборота (табл. 2). Основные изменения происходили со стороны серотонинергической системы. Уровень серотонина снижался при стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон, однако только стимуляция положительной эмоциогенной зоны снижала уровень 5-ГИУК в стриатуме по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$) и животными со стимуляцией отрицательной эмоциогенной зоны ($p < 0,01$). Также только стимуляция положительных зон увеличила отношение 5-ГИУК/ГК ($p < 0,05$), а следовательно, и оборот серотонина. Таким образом, можно сделать вывод об увеличении активности серотонинергической системы в стриатуме при стимуляции положительной эмоциогенной зоны. Активность норадренергической системы в стриатуме

■ Таблица 1. Содержание моноаминов и их метаболитов в прилежащем ядре при электрической стимуляции эмоциогенных зон латерального гипоталамуса

Моноамины, нг/мг ткани	Группы животных		
	контроль (без стимуляции)	положительная стимуляция	отрицательная стимуляция
НА	0,43 ± 0,09	0,50 ± 0,10	0,48 ± 0,076
ДА	4,20 ± 0,37	2,49 ± 0,45**	3,03 ± 0,20*
ДОФУК	2,91 ± 0,18	2,62 ± 0,40	3,208 ± 0,38
ДОФУК/ДА	0,73 ± 0,06	1,32 ± 0,19*	1,11 ± 0,18
ГВК	0,17 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,17 ± 0,019
ГВК/ДА	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01
5-НТ	0,89 ± 0,04	0,68 ± 0,07	0,76 ± 0,08
5-ГИУК	0,69 ± 0,05	0,73 ± 0,06	0,76 ± 0,07
5-ГИУК/5-НТ	0,78 ± 0,05	1,13 ± 0,10*	1,03 ± 0,08

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе. 5-НТ — серотонин, ДА — дофамин, ДОФУК — 3,4-диоксифенилуксусная кислота, ГВК — гомованилиновая кислота, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

■ Таблица 2. Содержание моноаминов и их метаболитов в стриатуме при электрической стимуляции эмоциогенных зон латерального гипоталамуса

Моноамины, нг/мг ткани	Группы животных		
	контроль (без стимуляции)	положительная стимуляция	отрицательная стимуляция
НА	0,59 ± 0,09	0,41 ± 0,04	0,50 ± 0,03
ДА	7,07 ± 0,60	5,05 ± 0,84	5,11 ± 0,36
ДОФУК	4,64 ± 0,30	4,05 ± 0,52	4,28 ± 0,21
ДОФУК/ДА	0,68 ± 0,07	1,14 ± 0,24	0,87 ± 0,07
ГВК	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,19 ± 0,02
ГВК/ДА	0,026 ± 0,001	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01
5-НТ	0,89 ± 0,09	0,38 ± 0,06**	0,56 ± 0,08*
5-ГИУК	1,04 ± 0,03	0,74 ± 0,07*	1,04 ± 0,09***
5-ГИУК/5-НТ	1,28 ± 0,11	2,33 ± 0,34*	2,01 ± 0,21

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе; *** $p < 0,01$ по отношению к положительной стимуляции. 5-НТ — серотонин, ДА — дофамин, ДОФУК — 3,4-диоксифенилуксусная кислота, ГВК — гомованилиновая кислота, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

ме при электрической стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон не изменялась.

Таким образом, электрическая стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон гипоталамуса увеличивает обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре и стриатуме. Однако эти изменения были выражены в большей степени при стимуляции положительных эмоциогенных зон гипоталамуса по сравнению с отрицательными эмоциогенными зонами. Так же отмечается структурная специфичность наблюдаемых изменений. Обмен дофамина в большей степени увеличивался в прилежащем ядре, а обмен серотонина — в стриатуме. Литературные данные говорят в пользу того, что нейроны и пути мезолимбической системы являются критическим нейроанатомическим субстратом, принимающим участие в реализации подкрепляющих свойств самостимуляции. Объяснение полученных данных в настоящей работе может лежать в изменении баланса между ДА и другими нейромедиаторами, например серотонином, который, как известно, влияет на гиперактивность рецепторов ДА [28]. Стимуляция латерального гипоталамуса возможно влияет и на другие медиаторные системы мозга [18, 19, 22]. В частности, показано, что дофаминергические нейроны реагируют как на вознаграждение, физическую значимость, так и на риск и наказание [4, 39]. Нейрональные ответы усиливаются при новизне стимула. При этом более медленные ответы информируют о риске, а быстрые — о прагматической стороне принятия решения, что в свою очередь зависит от риска, предсказанного (опережающего) вознаграждения [39]. Показано, что прилежащее ядро представляет собой функционально неоднородную структуру, которая реализует контроль над разными состояниями настроения. Оптическая стимуляция роstralной оболочки прилежащего ядра предотвращала возникновение негативного аффекта, а активация его каудальной оболочки усиливала отрицательные реакции избегания [28]. Показано, что изменение активности дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки может кодировать как состояния удовольствия, так и отвращения [34].

Необходимо подчеркнуть, что изучение нейрохимических механизмов внутримозгового подкрепления у животных может приблизить к пониманию механизмов функционирования положительных и отрицательных эмоциональных состояний при разработке новых подходов для лечения и профилактики зависимости и других состояний, связанных с дисрегуляцией эмоционально-мотивационной сферы [32, 34, 38]. Показано, что центральные изменения в головном мозге, вызванные действием наркотика в НА, способствуют развитию депрессивно-подобного и аверсивного состояния у грызунов [29]. Кокаин вызывает начальную эйфорию, за которой обычно следует отрицательное эмоциональное состояние, характеризующееся дисфорией, раздражительностью, беспокойством и тягой. Как положительные усиливающие, так и анксиогенные эффекты кокаина также были показаны у животных. Первоначальное положительное состояние, вызываемое лекарственным средством, сопровождается отсроченным анксиогенным состоянием, которое, по видимому, служит для возвращения субъекта к аффективному гомеостазу и снижается после введения селективного агониста серотонина бусферона [29].

Таким образом, в настоящей работе установлено, что стимуляция положительных и отрицательных эмоциогенных зон в латеральном гипоталамусе по-разному влияла на активность дофаминергических, серотонинергических и норадренергических систем головного мозга, а также вызвала разные изменения в прилежащем ядре и стриатуме. Полученные данные свидетельствуют о значении величины активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга для формирования модальности эмоциональных реакций организма.

ВЫВОДЫ

1. Электрическая стимуляция эмоциогенных зон гипоталамуса увеличивает обмен дофамина и серотонина. Данные изменения выражены в большей

степени при стимуляции положительных эмоциогенных зон гипоталамуса по сравнению с отрицательными эмоциогенными зонами.

2. При электрической стимуляции положительных эмоциональных зон латерального гипоталамуса увеличивается обмен дофамина и серотонина в прилежащем ядре, а в стриатуме увеличивается только обмен серотонина.

3. Активность норадренергической системы в стриатуме и прилежащем ядре при электрической стимуляции положительных и отрицательных эмоциогенных зон не изменяется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Сексте Э.А. и др. Отмена хронической алкоголизации приводит к увеличению количества мРНК CRFR2 в вентральной тегментальной области мозга у крыс // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65. – № 5. – С. 385–387. [Airapetov MI, Eresko SO, Sekste EA, et al. Ethanol withdrawal leads to an increase in the CRFR2 mRNA level in the ventricular tegmental region of the rat brain. *Biomed. khimiya*. 2019;65(5):385-387. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196505385>.
2. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Ереско С.О., и др. Хроническая алкоголизация приводит к изменению уровня мРНК рецептора орексина первого типа (OX1R) в эмоциогенных структурах мозга крыс // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64. – № 5. – С. 451–454. [Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OX1R) in emotiogenic structures of the rat brain. *Biomed. khimiya*. 2018;64(5):451-454. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18097/PBMC20186405451>.
3. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Ереско С.О., и др. Уровень мРНК рецепторов орексина первого типа (OX1R) в эмоциогенных структурах мозга крыс при их хронической алкоголизации // Вопросы наркологии. – 2018. – № 8. – С. 18–25. [Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Orexin receptor type 1 (OX1R) mRNA level in emotiogenic structures of the brain under chronic alcoholization. *Voprosy narkologii*. 2018;(8):18-25. (In Russ.)]
4. Бессолова Ю.Н., Ефимов Н.С., Лебедев А.А., и др. Моделирование элементов компульсивного переедания при электрической стимуляции латерального гипоталамуса у крыс // Вопросы наркологии. – 2018. – № 10–11. – С. 14–26. [Bessolova YuN, Efimov NS, Lebedev AA, et al. Modelling binge eating disorder components by electrical stimulation of the lateral hypothalamus in rats. *Voprosy narkologii*. 2018;(10-11):14-26. (In Russ.)]
5. 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. [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.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF16233-36>.
6. Лебедев А.А., Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Структурные изменения в мезокортиколимбической дофаминергической системе мозга при длительной алкоголизации крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146. – № 12. – С. 698–700. [Lebedev AA, Droblenkov AV, Shabanov PD. Strukturnyye izmeneniya v mezokortikolimbicheskoy dofaminergicheskoy sisteme mozga pri dlitel'noy alkogolizatsii krys. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2008;146(12):698-700. (In Russ.)]
7. 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. – № 4. – С. 692–698. [Lebedev AA, Shabanov PD. Sopostavleniye reaktsii samostimulyatsii i uslovnogo predpochteniya mesta pri vvedenii fenamina u krys. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 1992;42(4):692-698. (In Russ.)]
8. Цикунов С.Г. Эмоциогенный принцип подкрепления в формировании поведения // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2000. – № 1. – С. 26–32. [Tsikunov SG. Emotsiogennyy printsip podkrepleniya v formirovaniye povedeniya. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2000;(1):26-32. (In Russ.)]
9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Активирующие эффекты фенциклидина на самостимуляцию мозга блокируются антагонистами OX1R рецепторов орексина при введении в структуры расширенной миндалины // Наркология. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 14–23. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Azarenko SV. Activating effects of phencyclidine on self-stimulation of the brain is blocked by OXR1 orexin receptor antagonists administered into the extended amygdala structures. *Narcology*. 2017;16(2):14-23. (In Russ.)]
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Воеводин Е.Е., Стрельцов В.Ф. Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалине астрессинном устраняет подкрепляющие эффекты фенамина, морфина и лей-энкефалина на самостимуляцию мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 3. – С. 14–18. [Shabanov PD, Lebedev AA, Voevodin EE, Strel'tsov VF. Astressin blockade of amygdaloid corticoliberin receptors eliminates the stimulating effects of amphetamine, morphine and leu-enkephalin on brain self-stimulation. *Experimental and clinical pharmacology*. 2006;69(3):14-18. (In Russ.)]
11. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д. Экстрагипоталамические рецепторы кортиколиберина регулируют подкрепляющие эффекты самостимуляции // Доклады академии наук. – 2006. – Т. 406. – № 3. – С. 411–415. [Shabanov PD, Lebedev AA, Nozdachev AD. Extrahypothalamic corticoliberin receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation. *Doklady Biological Sciences*. 2006;406(3):411-415. (In Russ.)]
12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины

- и ее роль в подкреплении // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5. – № 1. – С. 2–16. [Shabanov PD, Lebedev AA. Strukturno-funktsional'naya organizatsiya sistemy rasshirennoy mindaliny i ee rol' v podkreplenii. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2007;5(1):2-16. (In Russ.)]
13. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. – СПб.: Н-Л, 2008. – 278 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Strel'tsov VF. Gormonal'nyye mekhanizmy podkrepleniya. Saint Petersburg: N-L; 2008. 278 p. (In Russ.)]
 14. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Шевелева М.В., др. Участие прилежащего ядра в механизмах условного подкрепления у крыс // Наркология. – 2014. – Т. 13. – № 7. – С. 52–59. [Shabanov PD, Lebedev AA, Sheveleva MV, et al. Uchastiye prilzhashchego yadra v mekhanizmax uslovnogo podkrepleniya u krys. *Narcology*. 2014;13(7):52-59. (In Russ.)]
 15. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80. – № 1. – С. 19–25. [Shabanov PD, Lebedev AA. Dofaminergicheskiy i serotoninergicheskiy komponenty reaktsii samostimulyatsii lateral'nogo gipotalamusa krys s razrusheniem medial'noy prefrontal'noy kory. *Sechenov physiological journal*. 1994;80(1):19-25 (In Russ.)]
 16. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12. – № 2. – С. 68–76. [Shabanov PD, Lebedev AA. Neurochemical mechanisms of the nucleus accumbens realizing the reinforcing effects of self-stimulation of the lateral hypothalamus. *Medical academic journal*. 2012;12(2):68-76. (In Russ.)]
 17. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 8. – С. 804–813. [Shabanov PD, Lebedev AA. Participation of gaba- and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of stria terminalis in reinforcing effects of psychotropic drugs mediated via the lateral hypothalamus. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2011;97(8):804-813. (In Russ.)]
 18. Шабанов П.Д., Морозов В.И., Лебедев А.А. Влияние грелина и его антагониста [D-LYS3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизованных крыс // Вопросы наркологии. – 2017. – № 7. – С. 22–31. [Shabanov PD, Morozov VI, Lebedev AA. The effects of ghrelin and its antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 on the conditioned place preference in chronically alcoholized rats. *Voprosy narkologii*. 2017;(7):22-31. (In Russ.)]
 19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О. Подкрепляющие свойства психоактивных веществ модулируются системой пептидов орексина головного мозга // Наркология. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 27–33. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. The reinforcing properties of psychoactive drugs are modulated by the brain orexin peptides system. *Narcology*. 2016;15(4):27-33. (In Russ.)]
 20. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Возможное взаимодействие рецепторов орексина и опиоидов в структурах расширенной миндалины при оценке подкрепляющих эффектов спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Вопросы наркологии. – 2017. – № 2–3. – С. 155–168. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Azarenko SV. A possible interaction of orexin and opioid receptors of the extended amygdala structures in the reinforcing effects of spontaneous and activated self-stimulation of the lateral hypothalamus. *Voprosynarkologii*. 2017;(2-3):155-168. (In Russ.)]
 21. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П. Влияние пептидов, вводимых в центральное ядро миндалины, на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69. – № 5. – С. 44–49. [Shabanov PD, Lebedev AA, Pavlenko VP. Effect of peptides introduced into the central nucleus of amygdala on the hypothalamic self-stimulation in chronically alcoholized rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2006;69(5):44-49. (In Russ.)]
 22. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. и др. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Наркология. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 36–41. [Shabanov PD, Lebedev AA, Rusanovskiy VV, et al. Neuropeptides modulate hypothalamic self-stimulation in chronically alcoholized rats. *Narcology*. 2006;5(3):36-41. (In Russ.)]
 23. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5. – № 3. – С. 59–67. [Shabanov PD, Lebedev AA, Rusanovskiy VV, Strel'tsov VF. Povedencheskiye efekty kortikoliberina i ego analogov, vvodimyykh v zheludochki mozga krys. *Medical academic journal*. 2005;5(3):59-67. (In Russ.)]
 24. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб., 2002. – 208 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK. Dofamin i podkrepyayushchiye sistemy mozga. Saint Petersburg; 2002. 208 p. (In Russ.)]
 25. Шевелева М.В., Лебедев А.А., Роик Р.О., Шабанов П.Д. Нейробиологические механизмы систем награды и наказания в головном мозге при активации прилежащего ядра // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 3. – С. 3–19. [Sheveleva MV, Lebedev AA, Roik RO, Shabanov PD. Neurobiological mechanisms of the rewards and punishment systems in the brain afteractivation of nucleus accumbens. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2013;11(3):3-19. (In Russ.)]
 26. Carlezon WA, Duman RS, Nestler EJ. The many faces of CREB. *Trends Neurosci*. 2005;28(8):36-45. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.06.005>.

27. Deakin JF, King AJ. Self-stimulation in the rat is not mediated by 5-HT neurons *J Physiol.* 1980;85:1-13.
28. Hurley SW, West EA, Carelli RM. Opposing roles of rapid dopamine signaling across the rostral-caudal axis of the nucleus accumbens shell in drug-induced negative affect. *Biol Psychiatry.* 2017;82(11):839-846. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.009>.
29. Klein AK, Brito MA, Akhavan S, et al. Attenuation of the anxiogenic effects of cocaine by 5-HT_{1B} autoreceptor stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(3):485-495. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4479-3>.
30. Fletcher PJ, Azampanah A, Korth KM. Activation of 5-HT_{1B} receptors in the NAc reduces self-administration of amphetamine on a progressive ratio schedule. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;71(4):717-725. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00717-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00717-1).
31. König KP, Klippel AA. A stereotaxic atlas of the fore-brain and lower parts of the brain stem. Baltimore; 1963. 214 p.
32. Liu ZH, Shin R, Ikemoto S. Dual role of medial a10 dopamine neurons in affective encoding. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33(12):3010-3020. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.4>.
33. Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998;78(1):189-225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>.
34. Phillips AG, Le Piane G. Disruption of conditioned taste aversion in the rat by stimulation of amygdala: a conditioning effect, not amnesia. *J Comp Physiol Psychol.* 1980;94(4):664-674. <https://doi.org/10.1037/h0077701>.
35. Poschel B, Ninteman F. Intercranial reward and the fore-brain's serotonergic mechanism: Studies employing para-chlorophenylalanine and para-chloroamphetamine. *Physiol Behav.* 1971;7(1):39-46. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90233-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90233-2).
36. Rodd-Henricks ZA, McKinzie DL, Melendez RI et al. Effects of serotonin-3 receptor antagonists on the intracranial self-administration of ethanol within the VTA of rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;165(3):252-259. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1300-2>.
37. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Res Results Pharmacol.* 2019;5(3):11-19. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.5.38389>.
38. Sellers EM, Higgins GA, Sobell MB. 5-HT and alcohol abuse. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(2):69-72. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90026-3](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90026-3).
39. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct.* 2010;(6):24. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-24>.
40. Stark P, Boyd ES, Fuller RW. A possible role of serotonin by hypothalamic self-stimulation in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1964;146:147-153.
41. Tran-Nguyen TL, Baker DA, Grote KA. et al. Serotonin depletion attenuates cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(1):60-66. <https://doi.org/10.1007/s002130051088>.

♦ Информация об авторах

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Николай Сергеевич Ефимов — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Артём Сергеевич Крюков — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Инесса Владимировна Карпова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: inessa.karpova@mail.ru.

Сарнг Сарнгович Пюрвеев — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Андрей Всеволодович Дробленков — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: droblenkov_a@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Eugenii R. Bychkov — PhD (Pathophysiology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Andrei A. Lebedev — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Nikolai S. Efimov — Post-graduate Student, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Artyem S. Kryukov — Post-graduate Student, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Inessa V. Karpova — PhD (Physiology), Senior Researcher, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inessa.karpova@mail.ru.

Sarnng S. Pyurveev — Post-graduate Student, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Andrei V. Droblenkov — Dr. Med. Sci. (Anatomy and Histology), Professor, Leading Researcher, Dept of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: droblenkov_a@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.