

АСИММЕТРИЯ В УРОВНЯХ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/c, ВЫРАЩЕННЫХ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

УДК 612.82+ 57.024

© И. В. Карпова¹, В. В. Михеев², Е. Р. Бычков³, А. А. Лебедев³, П. Д. Шабанов³¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова;² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург;³ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

межполушарная асимметрия; социальная изоляция; дофамин; серотонин; гиппокамп

Резюме

Исследовано влияние длительной социальной изоляции на содержание и метаболизм дофамина и серотонина в симметричных структурах головного мозга самцов мышей линии BALB/c. Методом ВЭЖХ определяли уровень дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в коре, стриатуме и гиппокампе мышей, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции. Изолянты по сравнению с мышами, содержащимися в группе, характеризовались снижением уровня ДА в левом стриатуме и увеличением уровня метаболита серотонина 5-ОИУК и отношения 5-ОИУК/5-НТ в правом стриатуме. В ответ на социальную изоляцию в гиппокампе наблюдали активацию дофаминергической и серотонинергической систем, что проявлялось повышенным уровнем ДА и ДОФУК в левом гиппокампе и увеличением уровня 5-НТ в обеих гемисферах и 5-ОИУК в правом гиппокампе. С другой стороны, в коре больших полушарий у изолянтов показано снижение активности дофаминергической и серотонинергической систем, которое было наиболее выражено в правой гемисфере. Данные изменения характеризовались снижением содержания метаболита дофамина ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в коре больших полушарий справа. Со стороны серотонинергической системы наблюдали снижение уровня 5-НТ в коре обоих полушарий и его метаболита 5-ОИУК в правой гемисфере у изолянтов по сравнению с животными, содержащимися в группе. Однако несмотря на изменения содержания ДА, 5-НТ и их метаболитов ответ на социальную изоляцию, как в правом, так и левом полушарии, феномен межполушарной асимметрии был выявлен только в гиппокампе и характеризовался увеличением активности дофаминергической системы в левом гиппокампе.

Одним из существенных последствий социальной изоляции у грызунов является изменение активности дофаминергической системы мозга

[5, 7], что сопровождается увеличением уровня внутривидовой общительности и агрессии [8]. Вместе с тем известно, что агрессивные и неагрессивные формы внутривидового взаимодействия по-разному контролируются левым и правым полушариями мозга. Так, у изолированных мышей линии BALB/c в регуляции аутогруминга и агрессивного поведения доминировало левое полушарие, а в контроле социальности — правое [3]. Возникает вопрос, симметрична ли реакция моноаминергических систем мозга на социальную изоляцию и не связаны ли изменения поведения изолянтов с неодинаковой реактивностью моноаминергических систем левого и правого полушария.

Данные по исследованию распределения моноаминов в полушариях мозга грызунов достаточно противоречивы [13, 15, 16]. Многие из этих работ выполнены в связи с изучением асимметричного двигательного поведения [1, 12, 16]. Также показана связь между селективным изменением метаболизма дофамина (ДА) в правой медиальной префронтальной коре и способностью животных адаптироваться к стрессу [10, 23]. Введение фармакологических препаратов, например антидепрессанта кломипрамина, в ранний постнатальный период вызывало асимметрию в содержании ДА и серотонина (5-ОТ) в лимбических структурах мозга у экспериментальных животных [9]. Отмечается роль межполушарной асимметрии дофаминергических и серотонинергических систем в формировании алкогольной зависимости [11, 21].

С другой стороны, социальная изоляция по-разному изменяет пре- и постсинаптические механизмы функционирования катехоламинергических и серотонинергических систем мозга [14, 18]. Однако роль моноаминергических систем левого и правого полушария в формировании синдрома социальной изоляции до сих пор изучалась лишь фармакологическими методами, влияющими преимущественно на постсинаптическое звено нейромедиаторной передачи [4, 17]. Целью работы было изучить влияние социальной изоляции на пресинаптические механизмы активности моноаминергических систем левого и правого полушария мозга.

МЕТОДИКА

Опыты проводили на 27 самцах мышей линии BALB/c массой 20–22 г. Часть животных (14 мышей) подвергали длительной социальной изоляции, для чего в течение 12 недель их содержали в индивидуальных клетках из стеклотекстолита размером 12×10×10 см. Контрольных животных (13 мышей) в течение всего времени эксперимента содержали в стандартных клетках по 6 и 7 особей.

По окончании срока изоляции животных декапитировали, из правой и левой половины мозга на льду выделяли структуры головного мозга и помещали в 0,01 М раствор соляной кислоты: стриатум — в 35 мкл, гиппокамп — в 100 мкл, кору больших полушарий — в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью прибора УЗДН-2 Т, центрифугировали в течение 10 мин при 15000g. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при –90 °С. Концентрации ДА, 5-НТ и их метаболитов — ДОФУК и 5-ОИУК определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе Beckman Coulter [19]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Partisil 5ODS3 (4,6×250,0 мм) и амперометрический детектор LC-4 C BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза включала 0,1 М цитратно-фосфатный буфер с 1,1 мМ октансульфоновой кислотой, 0,1 М ЭДТА и 6% ацетонитрила (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин, время анализа одной пробы — около 15 минут.

Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием стандартного пакета GraphPad PRISM, сравнивая данные по разным структурам мозга с использованием t-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$.

■ Таблица 1. Содержание дофамина и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга у мышей линии BALB/c, содержащихся в группе и в условиях длительной социальной изоляции

Условия содержания мышей	ДА (нг/мг ткани)		ДОФУК (нг/мг ткани)		ДОФУК/ДА	
	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие
Стриатум						
Группа	7,281 ± 0,740	6,708 ± 1,024	1,175 ± 0,129	0,847 ± 0,131	0,173 ± 0,017	0,147 ± 0,021
Изоляция	5,113 ± 0,468 *	5,197 ± 0,468	1,075 ± 0,145	0,877 ± 0,083	0,211 ± 0,022	0,174 ± 0,016
Гиппокамп						
Группа	0,390 ± 0,095	0,395 ± 0,087	0,087 ± 0,019	0,086 ± 0,021	0,313 ± 0,045	0,252 ± 0,042
Изоляция	1,160 ± 0,358 **	0,316 ± 0,056	0,213 ± 0,039 **	0,112 ± 0,020	0,286 ± 0,036	0,469 ± 0,148
Кора больших полушарий						
Группа	0,866 ± 0,262	0,717 ± 0,174	0,262 ± 0,067	0,238 ± 0,048	0,411 ± 0,080	0,403 ± 0,071
Изоляция	0,717 ± 0,174	0,401 ± 0,066	0,137 ± 0,051	0,068 ± 0,019 **	0,223 ± 0,067	0,201 ± 0,063 *

Различия достоверны с * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ у изолированных мышей по сравнению с мышами, содержащимися в группе. Достоверность различий с # — $p < 0,05$ между правым и левым полушарием

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

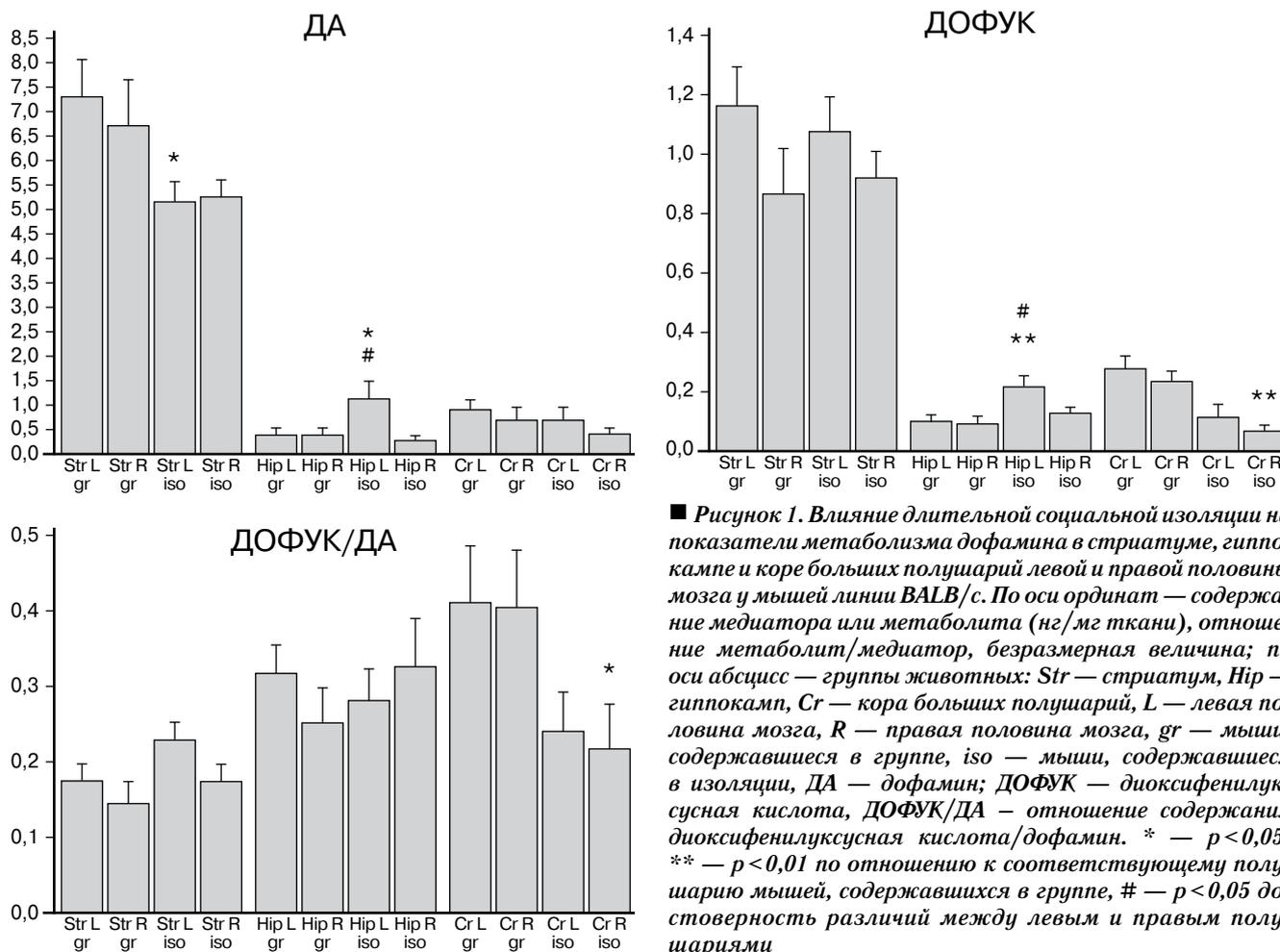
Уровень ДА, его метаболита ДОФУК и величина отношения ДОФУК/ДА в структурах левого и правого полушария мозга у животных, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции, представлены в таблице 1 и на рисунке 1. Изоляция вызвала достоверные изменения в содержании ДА в стриатуме и гиппокампе только левого полушария: в левом стриатуме уровень ДА снижался, а в левом гиппокампе — повышался. Особо следует отметить, что если в правом стриатуме уровень ДА у изолянтов тоже снижался, пусть и недостоверно, то в правом гиппокампе содержание ДА не повышалось, как в левом, а, наоборот, несколько снижалось. В коре как правого, так левого полушарий изолянтов уровень ДА был незначительно ниже, чем у животных, содержащихся в группе, но различия были недостоверны. Таким образом, изоляция повлияла на уровень ДА в стриатуме и гиппокампе исключительно левого полушария.

По содержанию метаболита дофамина ДОФУК и величине отношения ДОФУК/ДА в стриатуме исследованные группы животных не различались между собой.

В то же время, в гиппокампе были выявлены достоверные различия по содержанию ДОФУК у изолированных и сгруппированных мышей. Как и в случае с дофамином, наблюдалось повышение уровня ДОФУК только слева ($p < 0,01$). Поскольку при изоляции содержание как ДА, так и ДОФУК менялось однонаправленно, не удивительно, что достоверных различий в значениях отношения ДОФУК/ДА в гиппокампе не выявлено.

В отличие от гиппокампа, содержание ДОФУК и отношение ДОФУК/ДА в коре больших полушарий после изоляции достоверно изменялось не слева, а справа, причём эти показатели не возрастали, а снижались.

Таким образом, описанные результаты свидетельствуют о том, что социальная изоляция влияет на активность ДА-системы левого и правого полу-



■ Рисунок 1. Влияние длительной социальной изоляции на показатели метаболизма дофамина в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга у мышей линии BALB/c. По оси ординат — содержание медиатора или метаболита (нг/мг ткани), отношение метаболит/медиатор, безразмерная величина; по оси абсцисс — группы животных: Str — стриатум, Hip — гиппокамп, Cr — кора больших полушарий, L — левая половина мозга, R — правая половина мозга, gr — мыши, содержащиеся в группе, iso — мыши, содержащиеся в изоляции, ДА — дофамин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота, ДОФУК/ДА — отношение содержания диоксифенилуксусная кислота/дофамин. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по отношению к соответствующему полушарию мышей, содержащихся в группе, # — $p < 0,05$ достоверность различий между левым и правым полушариями

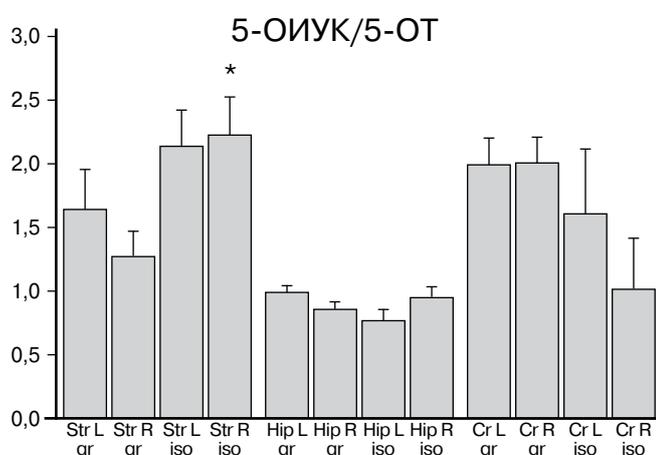
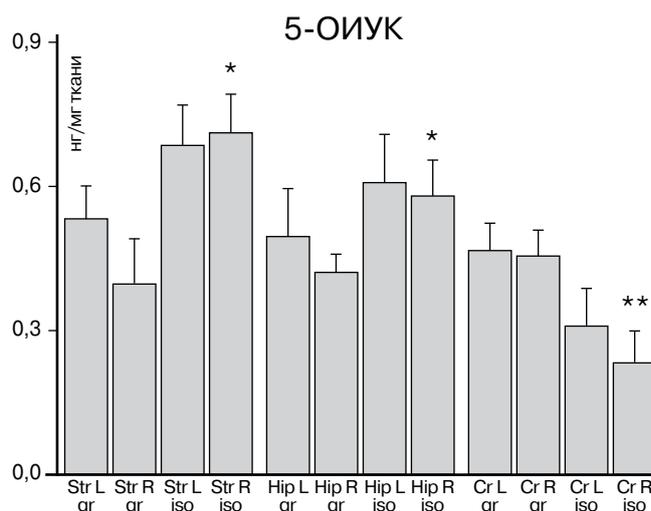
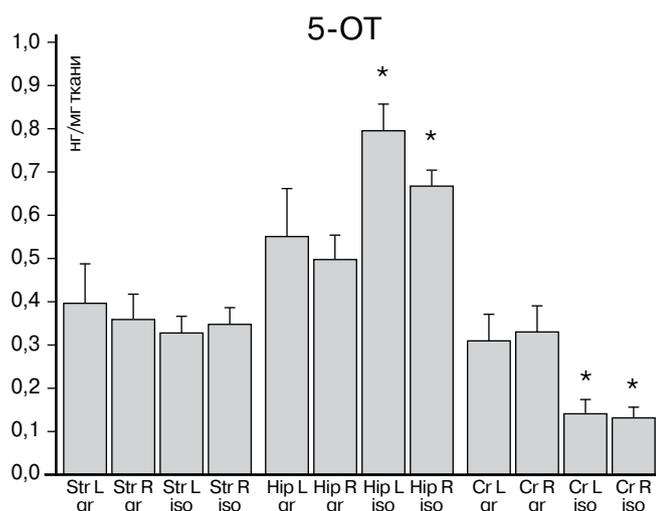
шарий с различной интенсивностью. Следует отметить, что у животных, содержащихся в группе, не было выявлено асимметрии по содержанию ДА и ДОФУК ни в одной из исследованных структур мозга. В результате асимметричного влияния социальной изоляции появились достоверные различия между левым и правым полушарием в гиппокампе: ДА и ДОФУК было больше слева.

Данные по содержанию 5-НТ, его метаболита 5-ОИУК и отношение 5-ОИУК/5-НТ в структурах левого и правого полушария мозга у животных, содержащихся в группе и в условиях социальной изоляции, представлены в таблице 2 и на рисунке 2. Различий по уровню 5-НТ в обоих стриатумах у изолянтов по сравнению с мышами, содержащимися в группе, выявлено не было. Вместе с тем, в правом

■ Таблица 2. Содержание серотонина и 5-оксиндоуксусной кислоты в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга у мышей линии BALB/c, содержащихся в группе и в условиях длительной социальной изоляции

Условия содержания мышей	5-НТ (нг/мг ткани)		5-ОИУК (нг/мг ткани)		5-ОИУК/5-НТ	
	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие
Стриатум						
Группа	0,405±0,060	0,360±0,057	0,525±0,062	0,443±0,053	1,673±0,272	1,324±0,201
Изоляция	0,314±0,028	0,322±0,028	0,674±0,069	0,693±0,066*	2,177±0,206	2,265±0,266*
Гиппокамп						
Группа	0,557±0,092	0,485±0,054	0,497±0,077	0,388±0,039	0,975±0,086	0,826±0,070
Изоляция	0,800±0,063*	0,654±0,050*	0,616±0,080	0,574±0,064*	0,757±0,065	0,933±0,106
Кора больших полушарий						
Группа	0,293±0,054	0,314±0,064	0,464±0,051	0,457±0,050	1,973±0,324	1,983±0,334
Изоляция	0,142±0,035*	0,133±0,029*	0,296±0,084	0,204±0,070**	1,513±0,646	0,971±0,310

Различия достоверны с * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ у изолированных мышей по сравнению с мышами, содержащимися в группе. Достоверность различий с # — $p < 0,05$ между правым и левым полушарием



■ Рисунок 2. Влияние длительной социальной изоляции на показатели метаболизма серотонина в стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий левой и правой половины мозга у мышей линии BALB/c. По оси ординат — содержание медиатора или метаболита (нг/мг ткани), отношение метаболит/медиатор, безразмерная величина; по оси абсцисс — группы животных: Str — стриатум, Hip — гиппокамп, Cr — кора больших полушарий, L — левая половина мозга, R — правая половина мозга, gr — мыши, содержащиеся в группе, iso — мыши, содержащиеся в изоляции, 5-HT — серотонин; 5-OHIAA — 5-оксииндолуксусная кислота; 5-OHIAA/5-HT — отношение содержания 5-оксииндолуксусной кислоты/серотонин. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по отношению к соответствующему полушарию мышей, содержащихся в группе

стриатуме наблюдалось достоверное увеличение 5-OHIAA и отношения 5-OHIAA/5-HT у изолированных животных по сравнению с этим показателем у сгруппированных мышей. Соответствующие различия в левом стриатуме были недостоверны.

У изолянтов по сравнению с животными, содержащимися в группе, концентрация 5-HT была достоверно выше как в левом, так и в правом гиппокампе. Кроме того, в правом гиппокампе у изолянтов отмечена повышенная концентрация 5-OHIAA ($p < 0,05$), в то время как по этому показателю в левом гиппокампе различия между сгруппированными и изолированными животными были недостоверны. Отношение 5-OHIAA/5-HT в гиппокампе у исследованных животных не различались между собой.

У изолянтов уровень 5-HT как в правой, так и в левой коре был достоверно меньше, чем у сгруппированных мышей ($p < 0,05$), но и у них асимметрия отсутствовала. Вместе с тем было выявлено достоверное снижение 5-OHIAA в правой коре изолированных животных по сравнению с соответствующим показателем у сгруппированных мышей ($p < 0,01$). Отношение 5-OHIAA/5-HT в коре больших полушарий у исследованных животных не различалось.

Таким образом, социальная изоляция вызывала или симметричные изменения в активности серотонинергической системы, или в большей степени

влияла на правое полушарие. При этом более значительного влияния на левую гемисферу зарегистрировано не было.

Достоверных различий между полушариями не было выявлено ни у мышей, содержащихся в группе, ни у изолированных особей.

При самом общем анализе полученных данных (табл. 3), обращает на себя внимание тот факт, что

Таблица 3. Достоверные изменения содержания катехоламинов и их метаболитов в различных структурах мозга самцов мышей линии BALB/c

	Медиатор		Метаболит	
	Левое	Правое	Левое	Правое
	Стриатум			
ДА	↓	—	—	—
5-ОТ	—	—	—	↑
	Гиппокамп			
ДА	↑*	—	↑*	—
5-ОТ	↑	↑	—	↑
	Кора			
ДА	—	—	—	↓
5-ОТ	↓	↓	—	↓

Стрелками показаны направления достоверных изменений биохимических показателей у изолированных мышей по сравнению со сгруппированными. Звёздочками обозначены выявленные случаи межполушарной асимметрии

сдвиги биохимических показателей в результате изоляции происходят менее чем в половине исследованных случаев. При этом изменения концентрации катехоламинов обнаружены преимущественно в левом полушарии, а изменения концентрации их метаболитов — в правом. Исключением из общей закономерности было изменение уровня серотонина в правом гиппокампе и коре и увеличение ДОФУК в левом гиппокампе. Достоверные межполушарные различия (асимметрия) были выявлены только по содержанию дофамина и ДОФУК в гиппокампе у изолянтов.

С чем может быть связано преобладание дофамина в левом гиппокампе: с увеличенным выбросом или с наличием его в терминалях? По нашим данным, повышенный уровень ДА в левом гиппокампе сочетается с увеличенным содержанием ДОФУК в этой структуре мозга. Так как ДОФУК является преимущественно внутриклеточным метаболитом дофамина [6], можно предположить, что преобладание ДА в левом гиппокампе связано с запасанием этого медиатора в дофаминергических терминалях. Известно, что активация дофаминергических рецепторов в гиппокампе облегчает приобретение и хранение различных навыков у крыс [20, 22, 24, 25]. Поэтому можно предположить, что накопление ДА в левом гиппокампе у изолированных мышей отражает специализацию этой структуры мозга в обеспечении уровня готовности к восприятию новых раздражителей, дефицит которых отмечается во время изоляции. В состоянии изоляции наиболее существенным депривирующим фактором является отсутствие информации со стороны особей своего вида.

В тесте резидент-интродер у изолированных самцов мышей линии BALB/c нами было выявлено доминирование правого полушария в регуляции внутривидовой общительности. Однако у этих же животных применение фенамина приводило к инверсии полушарного доминирования: ведущим становилось левое полушарие [4]. Известно, что фенамин стимулирует выброс дофамина из терминалей. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют в пользу того, что при изоляции в терминалях левого гиппокампа накапливается больше дофамина. Именно поэтому фенамин в большей мере усиливает выброс дофамина в левом полушарии и делает его доминирующим в регуляции внутривидовой общительности. Возможно, что в этом состоит специфическая функция левого гиппокампа: оценка специфических сигналов от особей своего вида с целью обеспечения нормальных внутривидовых контактов.

В исследованиях, выполненных на крысах, выращенных в изоляции, отмечено снижение активности дофаминергической и серотонинергической систем во фронтальных областях коры [2]. Это совпадает с нашими данными, полученными

в настоящем исследовании. С другой стороны, по нашим данным, содержание серотонина в гиппокампе возрастало, а в стриатуме — не изменялось. Следует подчеркнуть, что содержание серотонина в исследованных структурах мозга при изоляции изменялось симметрично. Таким образом, длительная социальная изоляция приводит к разнонаправленным сдвигам содержания серотонина в старой и новой коре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из существенных последствий социальной изоляции у грызунов является изменение активности дофаминергической системы мозга [5, 7], что сопровождается увеличением уровня внутривидовой общительности и агрессии [8]. Вместе с тем известно, что агрессивные и неагрессивные формы внутривидового взаимодействия по-разному контролируются левым и правым полушариями мозга. Возникает вопрос, симметрична ли реакция моноаминергических систем мозга на социальную изоляцию и не связаны ли изменения поведения изолянтов с неодинаковой реактивностью моноаминергических систем левого и правого полушария. В наших экспериментах показано, что изолянты по сравнению с мышами, содержащимися в группе, характеризовались снижением уровня ДА в левом стриатуме и увеличением уровня метаболита серотонина 5-ОИУК и отношения 5-ОИУК/5-НТ в правом стриатуме. В ответ на социальную изоляцию в гиппокампе наблюдали активацию дофаминергической и серотонинергической систем, что проявлялось повышенным уровнем ДА и ДОФУК в левом гиппокампе и увеличением уровня 5-НТ в обеих гемисферах и 5-ОИУК в правом гиппокампе. С другой стороны, в коре больших полушарий у изолянтов показано снижение активности дофаминергической и серотонинергической систем, которое было наиболее выражено в правой гемисфере. Данные изменения характеризовались снижением содержания метаболита дофамина ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в коре больших полушарий справа. Со стороны серотонинергической системы наблюдали снижение уровня 5-НТ в коре обоих полушарий и его метаболита 5-ОИУК в правой гемисфере у изолянтов по сравнению с животными, содержащимися в группе. Однако феномен межполушарной асимметрии был выявлен только в гиппокампе и характеризовался увеличением активности дофаминергической системы в левом гиппокампе у изолированных мышей. Можно предположить, что данная реакция дофаминергической системы левого гиппокампа на изоляцию отражает специализацию этой структуры мозга в обеспечении уровня готовности к восприятию информации со стороны особей своего вида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будилин С. Ю., Мидзяновская И. С., Шеголевский Н. В., Иоффе М. Е., Базян А. С. Асимметрия содержания дофамина в прилежащем ядре и моторное предпочтение у крыс // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. — 2007. — Т. 57, № 5. — С. 598–603.
2. Лебедев А. А., Бычков Е. Р., Николаев С. В. и др. Влияние фенамина на содержание дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в дофаминергических структурах мозга крыс с различным индивидуальным опытом // Наркология. — 2002. — Т. 1, № 12. — С. 2–6.
3. Михеев В. В., Бианки В. Л., Пошивалов В. П. Влияние односторонней корковой распространяющейся депрессии на внутривидовую агрессию и общительность изолированных мышей // Журнал высшей нервной деятельности. — 1987. — Т. 37, № 5 — С. 964–960.
4. Михеев В. В., Шабанов П. Д. Фармакологическая асимметрия мозга. — СПб: Элби-СПб, 2007. — 384 с.
5. Пошивалов В. П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения // Л.: Наука, 1986. — 178 с.
6. Раевский К. С., Сотникова Т. Д., Гайнетдинов Р. Р. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 27, № 4. — С. 3–29.
7. Шабанов П. Д., Лебедев А. А. Зоосоциальное поведение крыс // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, № 3. — С. 2–79.
8. Шабанов П. Д., Русановский В. В., Лебедев А. А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. — СПб: Элби-СПб, 2006. — 160 с.
9. Andersen S. L., Dumont N. L., Teicher M. H. Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment // Dev. Psychobiol. — 2002. — Vol. 41, N 1. — P. 50–57.
10. Berridge C. W., Mitton E., Clark W., Roth R. H. Engagement in a non-escape (displacement) behavior elicits a selective and lateralized suppression of frontal cortical dopaminergic utilization in stress // Synapse. — 1999. — Vol. 32, N 3. — P. 187–197.
11. Carlson J. N., Drew S. K. Individual differences in ethanol self-administration following withdrawal are associated with asymmetric changes in dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and amygdala // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2006. — Vol. 30, N 10. — P. 1678–1692.
12. Castellano A., Diaz-Palarea M. D., Rodrigues M., Barroso G. Lateralization in male rats and dopaminergic system: evidences of right-side population bias // Physiol. Behav. — 1987. — Vol. 40. — P. 607–612.
13. Diaz P., Gonzales M. C., Rodrigues M. Behavioral lateralization in the T-maze and monoaminergic brain asymmetries // Physiol. Behavior — 1987. — Vol. 40, N 6. — P. 785–789.
14. Fabricius K., Steiniger-Brach B., Helboe L., Fink-Jensen A., Wörtwein G. Socially isolated rats exhibit changes in dopamine homeostasis pertinent to schizophrenia // Int. J. Dev. Neurosci. — 2011. — Vol. 29, N 3. — P. 347–350.
15. Glick S. D., Jerussi J. P. Spatial and paw preferences in rats: their relation to rate-dependent effects of d-amphetamine // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1974. — Vol. 188. — P. 714–725.
16. Glick S. D., Shapiro R. M. Functional and neurochemical mechanism of cerebral lateralization in nonhuman species // Orlando: Acad. Press, 1985. — P. 57–183.
17. Han X., Li N., Xue X., Shao F., Wang W. Early social isolation disrupts latent inhibition and increases dopamine D2 receptor expression in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of adult rats // Brain Res. — 2012. — Vol. 1447. — P. 38–43.
18. Jones G. H., Hernandez T. D., Kendall D. A., Marsden C. A., Robbins T. W. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1992. — Vol. 43, N 1. — P. 17–35.
19. Krasnova I. N., Bychkov E. R., Lioudyno V. I., Zubareva O. E., Dambinova S. A. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydrodopamine lesioned rats // Neurosci. — 2000. — Vol. 95, N 1. — P. 113–117.
20. Levin E. D., Rose J. E. Acute and chronic nicotinic interaction with dopamine systems and working memory performance // Ann. NY Acad. Sci. — 1995. — Vol. 757 — P. 245–252.
21. Nielsen D. M., Crosley K. J., Keller R. W., Glick S. D., Carlson J. N. Ethanol induced differences in medial prefrontal cortex dopamine asymmetry and in nucleus accumbens dopamine metabolism in left- and right-turning rats // Brain Res. — 1999. — Vol. 823, N 1–2. — P. 207–212.
22. Packard M. G., White N. M. Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by post-training intracerebral injection of dopamine agonists // Behav. Neurosci. — 1991. — Vol. 105. — P. 295–306.
23. Sullivan R. M., Dufresne M. M. Mesocortical dopamine and HPA axis regulation: role of laterality and early environment // Brain Res. — 2006. — Vol. 1076, N 1. — P. 49–59.
24. White N. M., Packard M. G., Seamans J. Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists: possible autoreceptor effect // Behav/Neural Biol. — 1993. — Vol. 55. — P. 230–241.
25. White N. M., Viaud M. Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats // Behav. Neural Biol. — 1991. — Vol. 55. — P. 255–269.

ASYMMETRY IN THE CONTENT OF BRAIN MONOAMINES OF BALB/C MICE REARED IN SOCIAL ISOLATION CONDITIONS

Karpova I. V., Mikheyev V. V., Bychkov Ye. R., Lebedev A. A., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** The effects of long-term social isolation on the content and metabolism of dopamine and serotonin systems were studied in symmetrical brain structures of BALB/c male mice. With HPLC the contents of dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their metabolites dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) were measured in the cortex, hippocampus and striatum of both the right and the left hemispheres of the brain in mice reared in groups and social isolation. The isolated mice were characterized by reduced level of DA in the left striatum and elevated level of 5-HIAA and ratio 5-HIAA/5-HT in the right striatum. In the hippocampus of isolated mice, the activation of both DA-ergic and

5-HT-ergic systems was observed, that is the high level of DA and DOPAC in the left hippocampus and the elevated level of 5-HT in both hemispheres and of 5-HIAA in the right hippocampus were registered. On the other hand, the reduction of both DA-ergic and 5-HT-ergic systems activity was shown to be in the right hemisphere. The decreased concentration of DOPAC and ratio DOPAC/DA in the right cortex were observed as well. As to 5-HT-ergic system, the reduced level of 5-HT in the both cortex of the hemispheres as well as 5-HIAA in the right hemisphere of isolated mice was determined. The phenomenon of interhemispheric asymmetry was revealed in the hippocampus only, which was characterized by the increased DA-ergic activity in the left hippocampus but not in the striatum and the cortex.

◆ **Key words:** interhemispheric asymmetry; social isolation; dopamine; serotonin; hippocampus.

◆ Информация об авторах

Карпова Инесса Владимировна — к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории двигательной активности, доцент кафедры нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. E-mail: inessa.karpova@gmail.com.

Михеев Владимир Владимирович — д.б.н., преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: vmikheev58@gmail.com.

Бычков Евгений Рудольфович — к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Лебедев Андрей Андреевич — д.б.н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: aalebedev-iem@yandex.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д.м.н., руководитель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Karpova Inessa Vladimirovna — PhD (Physiology), Assistant Professor, Dept. of Normal Physiology, IP Pavlov State Medical University, 6/8, Tolstoy street, St.Petersburg 197022, Russia. E-mail: inessa.karpova@gmail.com.

Mikheyev Vladimir Vladimirovich — Doctor of Biol. Sci. (Pharmacology), Assistant Professor, Dept. of Pharmacology, SM Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedev street, St.Petersburg, 194044, Russia 194044, St.-Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: vmikheev58@gmail.com.

Bychkov Yevgeniy Rudolfovich — ?PhD (Pathophysiology), Senior Researcher, SV Anichkov Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia

Lebedev Andrey Andreyevich — Doctor of Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Senior Researcher, SV Anichkov Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia E-mail: aalebedev-iem@yandex.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Neuropharmacology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 197376, St.-Petersburg, Acad. Pavlov St., 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.