

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНИХ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ СИСТЕМ У ФОРМУВАННІ РІЗНИХ ТИПІВ АГРЕСИВНОСТІ У ЩУРІВ

Надійшла 05.05.14

Досліджено вміст норадреналіну, дофаміну та серотоніну у фронтальній корі та гіпокампі щурів з доміантним, урівноваженим та субмісивним типами поведінки. Вміст серотоніну в субмісивних самців був значно нижчим, ніж в урівноважених та доміантних. Вміст норадреналіну був зменшеним у доміантних та підвищеним у субмісивних особин порівняно з аналогічним показником в урівноважених щурів. Вміст дофаміну у фронтальній корі був меншим як у субмісивних, так і в доміантних щурів, а в гіпокампі – тільки у субмісивних самців порівняно з таким в урівноважених.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: агресія, норадреналін, дофамін, серотонін, щури.

ВСТУП

Агресія є значною проблемою сучасного суспільства. Кожен рік понад 700000 людей в усьому світі помирають внаслідок випадків насильства [1]. У людей виділяють дві форми агресивності – імпульсивну і контрольовану (у тварин – спонтанну та адаптивну відповідно) [2]. Дослідження генетично детермінованих особливостей нейрогуморального статусу у тварин, що демонструють поведінку доміантного або субмісивного типу, необхідні для розуміння механізмів розвитку агресії у людей. Імпульсивна агресивність спостерігається у пацієнтів з депресією [3]. Поведінка субмісивних щурів може розглядатись як аналог депресивної поведінки у людей. Доміантні щури демонструють адаптивну агресію.

Моноамінергічні системи мозку значною мірою відповідальні за формування емоцій та поведінки у людини і тварин [4, 5]. Слід зазначити, що дані літератури стосовно ролі моноамінів у формуванні поведінкових феноменів, пов'язаних з агресивністю, є суперечливими [4, 6].

У нашій роботі ми досліджували вміст моноамінів (норадреналіну – НА, дофаміну – ДА,

серотоніну – СТ) у фронтальній корі та гіпокампі щурів із доміантним та субмісивним типами поведінки.

МЕТОДИКА

Робота була проведена на 24 самцях щурів молодого репродуктивного віку. Для розподілу тварин на групи з альтернативними типами поведінки було використано модель емоційного стресу "сенсорний контакт" з деякими модифікаціями [7, 8]. Згідно з цією моделлю, щури протягом п'яти діб знаходилися в умовах індивідуального утримання з метою попередження ефекту групової взаємодії. Потім щури утримувалися два дні в експериментальних клітках, розділених навіпіл прозорою перегородкою з отворами, що забезпечувало умови сенсорного контакту. Тестування типу поведінки починали через два дні після адаптації тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства.

Протягом 10-хвилинного періоду тестування перегородку видаляли. Тестування проводили протягом 10 днів у другій половині дня – з 14.00 до 16.00. Відповідно до результатів тестування тварин було розподілено на три групи – доміантних, урівноважених та субмісивних. Доміантні самці можуть слугувати моделлю адаптивної агресивності, субмісивні – моделлю спонтанної. Вмісти СТ, НА

¹Харківський національний медичний університет МОЗ України (Україна).

Ел. пошта: popova_ld@ukr.net (Л. Д. Попова).

та ДА у фронтальній корі та гіпокампі визначали за допомогою флуориметричного мікрометоду [9]. Для екстракції моноамінів 50 мг тканини відповідних структур головного мозку гомогенізували в 1.0 мл суміші HCl та бутанолу. Після центрифугування (протягом 10 хв при 2000g) супернатант переносили до пробірки, що вміщувала 2.0 мл гептану та 0.25 мл 0.1 М HCl. Протягом 10 хв пробірку струшували; вміст піддавали центрифугуванню у вказаних вище умовах. Після розшарування водну фазу використовували для флуориметричного визначення вмісту біогенних амінів (спектрофлуориметр MPF-4A, "Hitachi", Японія). Вміст СТ в екстракті визначали за власною флуоресценцією; довжина хвилі збудження дорівнювала 303, а довжина хвилі люмінесценції – 330 нм. Інтенсивність флуоресценції двох інших катехоламінів вимірювали після їх окислення при хвилях збудження та флуоресценції для НА 395/485, а для ДА – 330/375 нм відповідно.

Аналіз отриманих числових результатів було проведено із застосуванням пакета «Statistica 6.0». Для виявлення залежності показника від групи використовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу – критерії Крускала – Уолліса та медіанний тест, для попарного порівняння груп – критерій Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими результатами, у фронтальній корі та гіпокампі субмісивних самців вміст СТ був значно нижчим порівняно з таким в урівноважених та доміантних щурів. Вірогідної міжгрупової різниці вмісту СТ у щурів останніх двох груп не виявлялося (див. таблицю). Слід зазначити, що дані літератури стосовно ролі СТ у формуванні агресивності досить суперечливі. Так, в одних дослідженнях спостерігалася негативна [4], а в інших – позитивна кореляція [5] між рівнями агресивності та концентрацією цього моноаміну в мозку тварин. Зроблено припущення, що роль СТ у формуванні адаптивних форм агресивності є відмінною. Соціальне домінування пов'язано з активацією СТ-ергічної нейротрансмісії, тоді як аномальна форма агресивності – з пригніченням такої нейропередачі [4]. У людей з імпульсивною агресивністю та у пацієнтів із суїцидальною поведінкою було виявлено, що СТ-ергічна трансмісія в церебральних структурах у них знижена [10].

Як у фронтальній корі, так і в гіпокампі досліджених нами щурів вміст НА був відносно зменшеним у доміантних і підвищеним у субмісивних самців порівняно з відповідними показниками в урівноважених особин. У деяких

Вміст моноамінів (нмоль/г тканини) в мозку щурів з альтернативними типами поведінки

Тип поведінки	Серотонін		Норадреналін		Дофамін	
	медіана	квартилі 25 % та 75 %	медіана	квартилі 25 % та 75 %	медіана	квартилі 25 % та 75 %
Фронтальна кора						
Субмісивний	7.26*,**	5.59, 9.85	7.88*,**	5.81, 9.21	11.42*,**	9.79, 14.68
Урівноважений	16.72	14.33, 20.90	4.65	4.65, 5.03	32.63	32.63, 42.43
Доміантний	18.51	16.72, 20.90	2.32*	2.32, 3.48	26.11*	22.84, 29.37
Гіпокамп						
Субмісивний	8.51*,**	7.51, 11.09	8.92*,**	6.27, 9.48	13.99*,**	11.19, 16.78
Урівноважений	17.54	14.96, 21.15	5.79	4.34, 5.79	37.30	37.30, 48.49
Доміантний	19.08	18.57, 21.66	3.37*	2.89, 4.34	48.49	44.76, 48.49

П р и м і т к а. * Різниця вірогідна з $P < 0.05$ порівняно з аналогічними показниками у щурів з урівноваженим типом поведінки, ** $P < 0.05$ – у порівнянні з доміантним типом.

дослідженнях було показано, що підвищення рівня НА корелює з імпульсивною агресивністю, тоді як в інших було виявлено протилежне взаємовідношення [2]. НА-ергічна система і, зокрема, її проєкції до префронтальної кори ефективно модулюють агресивну поведінку. Підвищення щільності волокон, в яких експресується тирозингідроксилаза та які вміщують НА, у префронтальній корі у мишей, генетично схильних до сильних проявів агресії під час зоосоціальної взаємодії, корелює зі зменшенням рівня агресивності [6].

У фронтальній корі як субмісивних, так і домінантних самців вміст ДА був меншим порівняно з відповідним показником в урівноважених особин. У гіпокампі субмісивних щурів вміст ДА був меншим, ніж в урівноважених і домінантних тварин. Урівноважені та агресивні особини за вмістом ДА в гіпокампі не розрізнялися (див. таблицю). ДА-ергічні мезолімбичні та мезокортикальні шляхи мають проєкції від вентрального мезенцефалону до лімбичних і кортикальних структур, які регулюють когнітивні та емоційні функції [11]. Мезокортиколімбична ДА- та СТ-ергічна системи модулюють стан фронто-стріарних нейронних кіл та лімбичних структур [12].

Вважають, що моноамінергічні нейротрансмітерні системи значною мірою забезпечують гомеостаз як власне мозку, так і всього організму [13]. Практично всі НА-ергічні волокна починаються в ядрах стовбура мозку. Майже половина з таких волокон є аксонами нейронів блакитної плями (*locus coeruleus* – *LC*) [14]. *LC* утворює велику кількість збуджувальних проєкцій до кори, гіпокампа, амігдали, таламуса, гіпоталамуса, а також до СТ-ергічних нейронів дорсального ядра шва (*dorsal raphe nucleus* – *DRN*) [15].

Індивідуальні типологічні характеристики організму в основному базуються на активності чотирьох мотиваційних емоціогенних структур головного мозку – фронтальної кори, гіпокампа, амігдаліарного комплексу та гіпоталамуса. Індукція стресу асоційована зі збудженням *LC* і підвищенням вивільнення та оновлення НА в тих ділянках мозку, котрі отримують НА-ергічну іннервацію [16]. *LC* є єдиним джерелом НА, котрий надходить у кору і гіпокамп [15]. НА-ергічні проєкції до кори головного мозку, гіпокампа, мигдалини (зокрема, до центрального і базального ядер цього комплексу), *DRN*, паравентрикулярного ядра і гіпоталамуса, скоріше, є збуджувальними, а до латерального гіпоталамуса – гальмівними [15]. Стрес супрово-

джується активацією *DRN* як під дією НА-ергічних проєкцій, так і завдяки вивільненню кортиколіберину. При дослідженні медіальної префронтальної кори (*mPFC*) – ділянки мозку, що залучена до розвитку розладів настрою та підвищеної тривожності і є головною мішенню висхідних СТ-ергічних шляхів, – було виявлено зростання рівня СТ та його метаболітів після введення кортиколіберину [17]. Більшість пірамідних нейронів *mPFC* гальмується під дією СТ. Можливі механізми гальмівних впливів СТ на пірамідні нейрони *mPFC* базуються на прямих ефектах, опосередкованих рецепторами 5-НТ1А, та на непрямих впливах, опосередкованих активацією ГАМК-ергічних інтернейронів через 5-НТ2А- та/або 5-НТ3-рецептори [17]. Це призводить до СТ-опосередкованого гальмування низхідного збуджувального шляху від пірамідних нейронів *mPFC* до лімбичних областей, таких як амігдаліарний комплекс. Зокрема, таким впливам піддаються центральне ядро мигдалини і ядро ложа термінальної смужки (*bed nucleus of the stria terminalis* – *BNST*). Існують переконливі підстави для припущення, що вхід із вентральної *mPFC* до згаданого центрального ядра є важливою віссю, відповідальною за контроль затухання обґрунтованого страху, а *BNST* відіграє істотну роль в експресії необґрунтованої тривогоподібної поведінки [17]. Слід зазначити, що пірамідні нейрони префронтальної кори щурів, котрі одночасно утворюють проєкції до вентральної ділянки покривки і *DRN*, експресують 5-НТ2А- (тобто збуджувальні) рецептори [18]. Вентральна ділянка покривки має ДА-ергічні проєкції як до латерального гіпоталамуса, так і до мигдалини [19]. ДА-ергічна система є відповідальною за формування гедоністичних компонентів поведінки (втіхи, задоволення та прагнення до них). Кортиколіберин регулює інстинктивні форми емоційної поведінки (страх, тривогу, розчарування і позбавлення від них). Амігдаліарний комплекс розглядається як основа екстрагіпоталамічної системи кортиколіберину, яка здійснює вплив на стресозалежну поведінку, ініціює емоційно мотивовані відповіді та опосередковує анксиогенні ефекти кортиколіберину [19].

Аналіз описаних вище наших результатів та даних літератури дає можливість припустити, що зниження концентрації СТ відіграє важливу роль у розвитку імпульсивної агресії внаслідок зменшення гальмівного впливу на негативні емоціогенні структури. Відносне зменшення рівня НА у домінантних самців має істотне значення для формування

адаптивної агресивності через зменшення впливу на позитивні емоціогенні структури. Зниження вмісту ДА сприяє проявам адаптивної агресії у домінуючих щурів та формуванню субмісивної поведінки у самців відповідного типу за рахунок зменшення медіаційного забезпечення позитивних емоційних реакцій.

Дослідження виконувалися згідно з положеннями Міжнародної конвенції із захисту тварин, які використовуються в експериментах (Страсбург, 1985), а також положеннями Комітету з біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Автори даної роботи – Л. Д. Попова та І. М. Васильєва – підтверджують, що у них немає конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. S. N. B. Bjerke, T. Bjoro, and S. Heyerdahl, "Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism," *Tidsskr. North Laegeforen*, **121**, No. 20, 2373-2376 (2001).
2. M. A. Oquendo and J. J. Mann, "The biology of impulsivity and suicidality," *Psychiat. Clin. North Am.*, **23**, No. 1, 11-25 (2000).
3. N. Barden, "Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression," *J. Psychiat. Neurosci.*, **3**, No. 29, 185-193 (2004).
4. I. D. Neumann, A. H. Veenema, and D. I. Beiderbeck, "Aggression and anxiety: social context and neurobiological links," *Front. Behav. Neurosci.*, No. 4, 1-12 (2010).
5. B. J. van der Vegt, N. Lieuwes, T. I. Cremers, et al., "Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats," *Horm. Behav.*, **44**, No. 3, 199-208 (2003).
6. K. Cambon, R. Dos-Santos Coura, L. Gros, et al., "Aggressive behavior during social interaction in mice is controlled by the modulation of tyrosine hydroxylase expression in the prefrontal cortex," *Neuroscience*, **171**, No. 3, 840-851 (2010).
7. N. N. Kudryavtseva, "A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice," *Aggr. Behav.*, **17**, No. 5, 285-291 (1991).
8. І. М. Васильєва, Л. Д. Попова, "Оптимізація вибору контролю при використанні моделі «Сенсорного контакту»", *Експерим. і клін. медицина*, **48**, № 3, 37-40 (2010).
9. M. Schlumpf, W. Lichtensteiger, H. Langemann, et al., "A fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in milligram amounts of brain tissue," *Biochem. Pharmacol.*, **23**, No. 17, 2437-2446 (1974).
10. J. Haller and M. R. Kruk, "Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **30**, No. 3, 292-303 (2006).
11. A. Liberman, "Depression in Parkinson's disease: a review," *Acta Neurol. Scand.*, **113**, 1-8 (2006).
12. C. W. Olanow, "An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines," *Neurology*, **50**, Suppl. 3, 1-63 (2011).
13. S. L. Foote and J. H. Morrison, "Extrathalamic modulation of cortical function," *Annu. Rev. Neurosci.*, **10**, 67-95 (1987).
14. I. Prokopova, "Noradrenalin and behavior," *Cesk. Fysiol.*, **59**, No. 2, 51-58 (2010).
15. E. R. Samuels and E. S. Zabadi, "Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function. Part I: Principles of functional organization," *Current Neuropharmacol.*, **6**, No. 3, 235-253 (2008).
16. J. D. Bremner, J. H. Krystal, S. M. Southwick, et al., "Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: Pre-clinical studies," *Synapse*, **23**, No. 1, 28-38 (1996).
17. G. Meloni, C. L. Reedy, B. M. Cohen, and W. A. Carlezon, "Activation of raphe efferents to the medial prefrontal cortex by CRF, correlation with anxiety-like behavior," *Biol. Psychiat.*, **63**, No. 9, 832-839 (2008).
18. P. Celada, M. V. Puig, and F. Artigas, "Serotonin modulation of cortical neurons and networks," *Front. Integr. Neurosci.*, **7**, 25, doi: 10.3389/fnint.2013.00025 (2013).
19. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, "Нейрохимические механизмы прилегающего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса", *Мед. академ. журн.*, **12**, № 2, 68-76 (2012).