

Влияние фенамина на содержание дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в дофаминергических структурах мозга крыс с различным индивидуальным опытом

ЛЕБЕДЕВ А.А.
БЫЧКОВ Е.Р.
НИКОЛАЕВ С.В.
МЕЩЕРОВ Ш.К.

к.б.н., с.н.с. НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург
к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрхимии Института мозга человека РАН, Санкт-Петербург
аспирант лаборатории нейрхимии Института мозга человека РАН, Санкт-Петербург
к.м.н., с.н.с. кафедры фармакологии Российской военно-медицинской академии МО РФ, Санкт-Петербург

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, зав. каф. фармакологии Российской военно-медицинской академии МО РФ, Санкт-Петербург

У взрослых крыс, выращенных в изоляции с 17-го дня жизни, регистрировали повышение уровня дофамина (ДА) в прилежащем ядре и медиальной префронтальной коре. Содержание основных метаболитов ДА 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и гомованилиновой кислоты (ГВК) в этих структурах не менялось. Отношение ДОФУК/ДА и ГВК/ДА было снижено в прилежащем ядре и медиальной префронтальной коре крыс-изолянтов, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности ДА-системы в этих структурах. Известно, что эти структуры участвуют в формировании целенаправленного поведения и интегративного эмоционального ответа организма на внешние стимулы. Наблюдаемое снижение активности ДА-систем может быть связано с обеднением сенсорных стимулов и отсутствием социальных взаимодействий у животных, выращенных в изоляции. Также у крыс-изолянтов отмечали снижение 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) и индекса 5-ОИУК/серотонин в прилежащем ядре, что может быть связано со снижением метаболизма серотонина в прилежащем ядре. Фенамин (1 мг/кг) снижал уровни ДОФУК и ГВК в исследуемых структурах мозга больше у крыс-изолянтов. Наблюдаемые изменения в уровне ДА в условиях нагрузки фенамином могут быть связаны со снижением активности ферментов синтеза и распада ДА у крыс-изолянтов, изучаемых в условиях ограничения индивидуального опыта.

Социальная изоляция животных от сородичей в раннем онтогенезе существенно меняет поведение и нейрохимические показатели мозга. В частности, у крыс повышается активность дофаминергических (ДА-ергических) нейронов в полосатом теле, изменяются двигательные реакции на введение фенамина, усиливается проявление стереотипных реакций, нарушаются подкрепляющие свойства психоактивных, в том числе и ДА-ергических, веществ [2–6, 10–12]. Биохимизм указанных проявлений изучен недостаточно. Так, главный акцент делается на обмене ДА как главного медиатора двигательного и эмоционального компонентов поведения, при этом участие норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) в поведенческих реакциях изучается менее интенсивно [7]. Предпочтительному изучению обмена ДА в мозгу способствуют современные методические приемы, в частности определение содержания экстраклеточного ДА в структурах мозга с помощью микродиализа *in vivo* на свободно подвижных крысах [6, 8]. Изучение обмена 5-НТ методом микродиализа ограничено. Тем не менее, до настоящего времени остается неясным вопрос долевого участия отдельных моноаминов в реализации поведенческих феноменов при вынужденной социальной изоляции. Вследствие этого целью настоящего исследования выбрано изучение обмена ДА, НА и 5-НТ в ДА-ергических структурах мозга крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей, и влияние фенамина на эти показатели.

Методика

Выбор животных. Опыты выполнены на 107 крысах-самцах Вистар массой 200–250 г, выращенных в группах по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках

в условиях вивария, и крысах, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, начиная с 17-го дня после рождения. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище. Все опыты проводили в осенне-зимний период.

Выращивание животных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции. Животных помещали в индивидуальные клетки с 17-го дня после рождения, когда они становились способными к самообеспечению [5]. В изоляции крысы находились до 90–100 дней. К началу опыта возраст крыс-изолянтов и сгруппированных по 5 особей крыс был одинаков. После проведения каждого поведенческого теста крысы-изолянты помещались в свои индивидуальные клетки.

Биохимическое определение содержания биогенных аминов и их метаболитов в структурах мозга. В опытах по изучению содержания ДА, НА, 5-НТ и их метаболитов в прилежащем ядре, медиальной префронтальной коре (МПК) и стриатуме животных декапитировали на 120–130-й день жизни. Из мозга крыс выделяли структуры головного мозга (навеска составляла 4,1–4,5 мг для подкорковых и стволовых структур и 7,5–8,5 мг для медиальной префронтальной коры) и замораживали в жидком азоте. Ткань мозга хранили в холодильнике при –70 °С до последующего анализа. Перед анализом пробы гомогенизировали с помощью прибора УЗДН-2Т, центрифугировали в течение 5 мин с добавлением 50 мкл хлорной кислоты (0,1 М). Для анализа использовали надосадочную жидкость, в которой концентрации ДА и его метаболитов определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором [9]. Хроматографическая система состояла из насоса 305 Gilson (США), инжектора Rheodyne, колонки

Таблица 1

Содержание дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в прилежащем ядре, стриатуме и медиальной префронтальной коре у крыс с различным индивидуальным опытом

Группа крыс	ДА, нг/кг ткани	ДОФУК, нг/кг ткани	ГВК, нг/кг ткани	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Прилежащее ядро					
Сообщество	5,579 0,788	1,089 0,071	0,338 0,048	0,197 0,021	0,062 0,017
Изоляция	7,050 0,656*	1,096 0,044	0,281 0,041	0,136 0,012*	0,030 0,009*
Стриатум					
Сообщество	9,672 1,115	1,319 0,187	0,578 0,059	0,136 0,013	0,060 0,021
Изоляция	7,120 0,971*	0,827 0,144*	0,632 0,038	0,116 0,008	0,089 0,016
Медиальная префронтальная кора					
Сообщество	0,031 0,011	0,025 0,009	0,018 0,008	0,531 0,079	0,384 0,045
Изоляция	0,065 0,019*	0,021 0,007	0,024 0,006	0,284 0,056*	0,216 0,051*

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$ по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе.

Partisil 50DS3 (4,6 250,0 мм), предколонки Pellicular ODS (4,6 70,0 мм) и амперометрического детектора LC-4B BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,75 В. Подвижная фаза состояла из 0,02 М цитрат-фосфатного буфера (рН 3,5), 0,002 М $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, 0,004% октилсульфата натрия, 6,5% метанола при скорости потока 1,2 мл/мин. Время анализа составляло 40 мин.

Статистический анализ проводили с использованием метода ANOVA.

Результаты исследования

В первой серии экспериментов проанализированы данные по изучению содержания ДА, ДОФУК, ГВК, НА, 5-НТ и 5-ОИУК в прилежащем ядре, стриатуме и МПК у крыс с различным индивидуальным опытом. Высокая концентрация ДА отмечалась в стриатуме в обеих группах животных, средняя концентрация медиатора выявлялась в прилежащем ядре и наименьшее его количество присутствовало в МПК (табл. 1), что соответствует данным литературы [7]. В то же время содержание ДА, его метаболитов ДОФУК и ГВК в прилежащем ядре, стриатуме и МПК у крыс с различным индивидуальным опытом значительно различалось. В прилежащем ядре и МПК у крыс, выращенных в условиях изоляции от сородичей, отмечалось

достоверное повышение содержания ДА ($P<0,05$) в сравнении с животными, выращенными в сообществе. При этом выявлялось достоверное снижение ($P<0,05$) обмена ДА по индексам отношения медиатора к метаболиту: ДОФУК/ДА и ГВК/ДА. В стриатуме у крыс, выращенных в условиях изоляции от сородичей, отмечались достоверное снижение содержания ДА ($P<0,05$) и отсутствие изменения обмена медиатора по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

При исследовании содержания НА, 5-НТ, 5-ОИУК в прилежащем ядре, стриатуме и МПК у крыс с различным индивидуальным опытом не отмечалось значительных различий (табл. 2). В то же время в прилежащем ядре крыс, выращенных в условиях изоляции от сородичей, отмечалось достоверное снижение содержания 5-ОИУК ($P<0,05$) и достоверное снижение ($P<0,05$) обмена 5-НТ по индексу отношения 5-ОИУК/5-НТ по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

В МПК у крыс, выращенных в условиях изоляции от сородичей, отмечалось достоверное повышение содержания 5-НТ ($P<0,05$) по сравнению с животными, выращенными в сообществе. При этом выявлялось достоверное снижение ($P<0,05$) обмена 5-НТ по индексу отношения 5-ОИУК/5-НТ. В стриатуме у крыс, выращенных в усло-

Таблица 2

Содержание норадреналина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты в прилежащем ядре, стриатуме и медиальной префронтальной коре у крыс с различным индивидуальным опытом

Группа крыс	НА, нг/мг ткани	5-НТ, нг/мг ткани	5-ОИУК, нг/мг ткани	5-ОИУК/5-НТ
Прилежащее ядро				
Сообщество	0,715 0,043	4,918 0,093	8,209 0,144	1,668 0,082
Изоляция	0,658 0,038	4,823 0,181	5,215 0,130	1,070 0,119*
Стриатум				
Сообщество	0,323 0,035	2,303 0,105	4,940 0,298	2,145 0,147
Изоляция	0,403 0,051	2,045 0,076	4,062 0,201	1,926 0,088
Медиальная префронтальная кора				
Сообщество	0,211 0,029	1,361 0,097	2,095 0,167	2,223 0,086
Изоляция	0,286 0,144	2,107 0,105*	2,472 0,162	0,985 0,043*

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$ по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе

Таблица 3

Содержание дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в прилежащем ядре после введения фенамина у крыс с различным индивидуальным опытом

Вещество	ДА, нг/мг ткани	ДОФУК, нг/мг ткани	ГВК, нг/мг ткани	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Крысы, выращенные в сообществе					
Физиологический раствор	5,928 0,811	0,837 0,115	0,308 0,068	0,174 0,051	0,053 0,017
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	6,516 0,263	0,684 0,093*	0,199 0,035*	0,075 0,028*	0,031 0,020
Крысы, выращенные в изоляции					
Физиологический раствор	6,661 0,347	1,027 0,055	0,249 0,037	0,131 0,044	0,044 0,019
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	4,212 0,583*	0,551 0,093**	0,181 0,031*	0,058 0,021*	0,021 0,012
Примечание: *P<0,05; **P<0,01 по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе					

Таблица 4

Содержание норадреналина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты в прилежащем ядре после введения фенамина у крыс с различным индивидуальным опытом

Вещество	НА, нг/мг ткани	5-НТ, нг/мг ткани	5-ОИУК, нг/мг ткани	5-ОИУК/5-НТ
Крысы, выращенные в сообществе				
Физиологический раствор	0,660 0,098	5,759 0,133	7,996 0,188	1,222 0,124
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,754 0,081	5,262 0,148	7,480 0,291	1,179 0,171
Крысы, выращенные в изоляции				
Физиологический раствор	0,712 0,118	4,434 0,240	5,413 0,147	1,211 0,176
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,976 0,187*	4,173 0,177	5,632 0,102	1,339 0,166
Примечание: *P<0,05; **P<0,01 по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе.				

виях изоляции от сородичей, не было отмечено достоверных изменений содержания 5-НТ и его обмена по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

Во второй серии экспериментов проанализированы особенности изменений уровня ДА, 3,4-ДОФУК, ГВК, НА, 5-НТ и 5-ОИУК в прилежащем ядре, стриатуме и МПК после внутрибрюшинного введения фенамина в дозе 1 мг/кг у крыс с различным индивидуальным опытом. В прилежащем ядре у крыс обеих групп после введения фенамина отмечены достоверные изменения обмена ДА (табл. 3).

Содержание 3,4-ДОФУК, ГВК и отношение ДОФУК/ДА в прилежащем ядре у крыс с различным индивидуальным опытом достоверно снижались на 30-50%. В то же время в прилежащем ядре выявлялись достоверные различия: у крыс, выращенных в условиях изоляции от сородичей, отмечалось достоверное снижение содержания ДА (P<0,05), в то время как у животных, выращенных в сообществе, изменений содержания ДА не наблюдалось.

Введение фенамина не вызывало у крыс с различным индивидуальным опытом достоверных изменений концентрации 5-НТ и его метаболита 5-ОИУК в прилежащем ядре (табл. 4). В то же время в прилежащем ядре выявлялись достоверные различия у крыс, выращенных в условиях изоляции от сородичей: отмечалось достоверное снижение содержания НА (P<0,05), тогда как у животных, выращенных в сообществе, изменений содержания НА не наблюдалось.

В стриатуме у крыс обеих групп после введения фенамина отмечены достоверные изменения обмена ДА (табл. 5). Содержание 3,4-ДОФУК, ГВК, а также отношений метаболит к медиатору, ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в стриатуме у крыс с различным индивидуальным опытом достоверно снижались на 40-60%. В то же время в стриатуме выявлялись достоверные различия: у крыс, выращенных в сообществе, изменений содержания ДА не наблюдалось.

В стриатуме у крыс обеих групп после введения фенамина отмечены достоверные изменения обмена ДА (табл. 5). Содержание 3,4-ДОФУК, ГВК, а также отношений метаболит к медиатору, ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в стриатуме у крыс с различным индивидуальным опытом достоверно снижались на 40-60%. В то же время в стриатуме выявлялись достоверные различия: у крыс, выращенных в сообществе, изменений содержания ДА не наблюдалось.

Таблица 5

Содержание дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в стриатуме после введения фенамина у крыс с различным индивидуальным опытом

Вещество	ДА, нг/мг ткани	ДОФУК, нг/мг ткани	ГВК, нг/мг ткани	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Крысы, выращенные в сообществе					
Физиологический раствор	9,075 0,133	0,699 0,088	0,488 0,091	0,126 0,035	0,064 0,011
Фенамин, 1 мг/кг	8,341 0,148	0,357 0,076*	0,229 0,113*	0,056 0,019*	0,036 0,008*
Крысы, выращенные в изоляции					
Физиологический раствор	8,688 0,788	1,142 0,065	0,509 0,091	0,099 0,016	0,078 0,013
Фенамин, 1 мг/кг	5,850 0,916*	0,654 0,045*	0,381 0,086*	0,060 0,020*	0,035 0,010**
Примечание: *P<0,05; **P<0,01 по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе					

Таблица 6

Содержание норадреналина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты в стриатуме после введения фенамина у крыс с различным индивидуальным опытом

Вещество	НА, нг/мг ткани	5-НТ, нг/мг ткани	5-ОИУК, нг/мг ткани	5-ОИУК/5-НТ
Крысы, выращенные в сообществе				
Физиологический раствор	0,296 0,071	2,439 0,165	5,212 0,231	2,137 0,104
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,327 0,118	2,755 0,180	5,965 0,309*	2,165 0,067
Крысы, выращенные в изоляции				
Физиологический раствор	0,385 0,104	2,781 0,120	7,112 0,311	2,447 0,119
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,298 0,046	3,398 0,199	8,636 0,279*	2,543 0,072
Примечание: *P<0,05; **P<0,01 по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе				

Таблица 7

Содержание дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в медиальной префронтальной коре после введения фенамина у крыс с различным индивидуальным опытом

Вещество	ДА, нг/мг ткани	ДОФУК, нг/мг ткани	ГВК, нг/мг ткани	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Крысы, выращенные в сообществе					
Физиологический раствор	0,051 0,009	0,027 0,120	0,013 0,007	0,330 0,014	0,171 0,012
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,037 0,007	0,014 0,007	0,013 0,005	0,357 0,011	0,251 0,009**
Крысы, выращенные в изоляции					
Физиологический раствор	0,081 0,008	0,097 0,013	0,023 0,004	0,259 0,007	0,211 0,015
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,097 0,013	0,026 0,009	0,025 0,008	0,247 0,013	0,252 0,011*
Примечание: *P<0,05; **P<0,01 по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе					

щенных в условиях изоляции от сородичей, отмечалось достоверное снижение содержания ДА (P<0,05), а у животных, выращенных в сообществе, изменений содержания ДА не наблюдалось.

Введение фенамина не вызывало в стриатуме у крыс с различным индивидуальным опытом достоверных изменений концентрации 5-НТ и НА, а у крыс, выращенных в сообществе и в условиях изоляции от сородичей в стриатуме выявлялись однонаправленные достоверные различия: снижение содержания метаболита 5-ОИУК (P<0,05) (табл. 6).

В МПК у крыс обеих групп после введения фенамина отмечены достоверные изменения обмена ДА (табл. 7). Показатель отношения метаболит к медиатору, ГВК/ДА в МПК у крыс с различным индивидуальным опытом достоверно повышался на 30-40%. В МПК у крыс с различным индивидуальным опытом не было отмечено достоверных различий по содержанию ДА и показателям его обмена.

Введение фенамина не вызывало у них достоверных изменений концентрации НА в МПК. В то же время в данной структуре выявлялись достоверные различия у крыс, выращенных в сообществе и в условиях изоляции от сородичей: отмечались достоверное снижение содержания 5-НТ, его метаболита 5-ОИУК и увеличение индекса 5-ОИУК/5-НТ (P<0,05) у крыс, выращенных в сообществе, при этом у крыс, выращенных в изоляции, достоверных изменений указанных показателей отмечено не было (табл. 8).

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании показано повышение уровня ДА в прилежащем ядре и МПК у животных, выращенных в изоляции. Содержание ДОФУК и ГВК в этих структурах не изменялось. Отношение ДОФУК/ДА и ГВК/ДА было снижено в прилежащем ядре и МПК. Снижение индекса метаболит/медиатор в этих структурах свидетельствует об умень-

Таблица 8

Содержание норадреналина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты в медиальной префронтальной коре после введения фенамина у крыс с различным индивидуальным опытом

Вещество	НА, нг/мг ткани	5-НТ, нг/мг ткани	5-ОИУК, нг/мг ткани	5-ОИУК/5-НТ
Крысы, выращенные в сообществе				
Физиологический раствор	0,148 0,026	2,414 0,263	2,511 0,175	1,014 0,077
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,144 0,045	1,129 0,204*	1,435 0,170*	1,263 0,091*
Крысы, выращенные в изоляции				
Физиологический раствор	0,314 0,066	2,512 0,147	2,438 0,143	1,019 0,068
Фенамин, 1 мг/кг, в/бр.	0,326 0,051	2,517 0,118	2,631 0,106	1,033 0,041
Примечание: *P<0,05; **P<0,01 по отношению к группе крыс, выращенных в сообществе				

шении функциональной активности ДА системы в этих структурах у крыс, выращенных в изоляции. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями, показавшими снижение активности ДА системы в МПК [7]. Однако в наших исследованиях наблюдалось более выраженное угнетение метаболизма ДА и в прилежащем ядре. Известно, что эти структуры участвуют в формировании целенаправленного поведения и интегративного эмоционального ответа организма на внешние стимулы [5]. По-видимому, наблюдаемое снижение активности ДА систем может быть связано с обеднением сенсорных стимулов и отсутствием социальных взаимодействий у животных, выращенных в изоляции.

Также отмечалось снижение 5-ОИУК и индекса 5-ОИУК/5-НТ в прилежащем ядре у крыс-изолянтов. Наблюдаемая спонтанная повышенная двигательная активность у изолянтов может быть связана со снижением метаболизма 5-НТ в прилежащем ядре. Известно, что разрушение серотонинергических нейронов в прилежащем ядре увеличивает как спонтанную, так и индуцированную фенамином двигательную активность [7].

Фенамин, введенный крысам, выращенным в изоляции, вызывает более выраженное увеличение двигательной активности и стереотипного поведения, чем у животных, выращенных в сообществе. Мы исследовали влияние введения фенамина на обмен ДА и 5-НТ в структурах мозга у крыс с различным индивидуальным опытом. Показано снижение ДОФУК и ГВК в исследуемых структурах мозга после введения фенамина у всех животных, что может быть связано со снижением активности моноаминоксидазы (МАО). Известно, что фенамин является не только либератором ДА, но и блокирует активность МАО [1]. Также отмечалось снижение уровня ДА на введение фенамина в МПК у крыс-изолянтов. Наблюдаемые изменения в уровне ДА в условиях нагрузки фенамином могут быть связаны со снижением активности ферментов синтеза и распада ДА у изолянтов.

Таким образом, биохимические исследования обмена ДА, НА и 5-НТ в ДА-ергических структурах мозга крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей, показали, что у крыс-изолянтов существенно снижается обмен ДА и 5-НТ, но не НА в структурах, контролирующей двигательную активность и эмоциональное поведение. Непрямой адреномиметик фенамин активирует двигательные формы поведения больше у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. Этот феномен свя-

зан, по-видимому, не только с повышением чувствительности рецепторов ДА в ДА-ергических нейронах, как нами было показано раньше [2–5], но и с возможным угнетением активности ферментов синтеза и распада ДА у крыс-изолянтов, что раскрывает новые механизмы нейрорхимических эффектов психостимуляторов.

Список литературы

1. Аничков С.В. Нейрофармакология: Руководство. — Л.: Медицина, 1982. — 384 с.
2. Ноздрачев А.Д., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Организация подкрепляющих систем мозга // Вестник СПбГУ. — 2000. — Сер. 3. — Вып. 4 (27). — С. 62–76.
3. Шабанов П.Д. Дофаминергические системы мозга: участие в эффектах психостимуляторов, кортикостероидов и этанола // Мед. акад. журн. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 41–57.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга: локализация, нейрорхимическая организация, участие в формировании зависимости от психостимуляторов // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 13–26.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
6. Fulford A.J., Marsden C.A. Effect of isolation-rearing on conditioned dopamine release in vivo in the nucleus accumbens of the rat // J. Neurochem. — 1998. — Vol. 70. — P. 384–390.
7. Jones G.H., Hernandez T.D., Kendall D.A. et al. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: Study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry // Pharmacol. Biochem. and Behav. — 1992. — Vol. 43. — P. 17–35.
8. Hall F.S., Wilkinson L.S., Humby T. et al. Isolation rearing in rats: Pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems // Pharmacol. Biochem. and Behav. — 1998. — Vol. 59, № 4. — P. 859–872.
9. Krasnova I. N., Bychkov E. R., Lyudyno V. I. et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine contents in the brain of 6-hydroxydopamine lesioned rats // Neurosci. — 2000. — Vol. 85, № 1. — P. 113–117.
10. McBride W. J., Murphy J. M., Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies // Behav. Brain Res. — 1999. — Vol. 101. — P. 129–152.
11. Missale C., Nash S. R., Robinson S. W. et al. Dopamine receptors: from structure to function // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78. — P. 189–225.
12. Wongwitdech N., Marsden C.A. Isolation rearing prevents the reinforcing properties of amphetamine in a conditioned place preference paradigm // Eur. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 279. — P. 99–103.

EFFECT OF AMPHETAMINE ON THE CONTENTS OF DOPAMINE, NORADRENALINE, SEROTONIN AND THEIR METABOLITES IN THE BRAIN DOPAMINERGIC STRUCTURES OF RATS WITH DIFFERENT INDIVIDUAL EXPERIENCE

LEBEDEV A.A.	— cand.biol.sci., senior researcher, Institute of experimental medicine of RAMR, Sankt-Peterburg
BYCHKOV E.R.	— cand.med.sci., senior researcher of Dept. of neurochemistry, Brain Res. Inst. of RAR, Sankt-Peterburg
NIKOLAYEV S.B.	— postgraduated researcher of Dept. of neurochemistry, Brain Res. Inst. of RAR, Sankt-Peterburg
MESHCHEROV S.K.	— cand.med.sci., senior researcher of chair of Pharmacology, S.-P. military med. academy, Sankt-Peterburg
SHABANOV P.D.	— Dr.med.sci., professor, Head of chair of Pharmacology, S.-P. military med. academy, Sankt-Peterburg

In adult rats rearing in social isolation since 17th day of birth, the decreased levels of dopamine (DA) in n.accumbence and medial prefrontal cortex were registered. The contents of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanilic acid (HVA), the main metabolites of DA, were not changed. The DOPAC/DA and HVA/DA ratios were decreased in n.accumbence and medial prefrontal cortex of isolated rats, that indicated on reduced activity of DA-ergic system in these structures. The latters participate in integrative emotional behavior in response of external stimuli. The reduced activity of DA-ergic system can be associated with purification of sensor stimuli and with absence of

social contacts in rats reared in isolation. In isolated rats, the decreased contents of 5-hydroxyindolacetic acid (HIAA) and the HIAA/serotonin ratio were observed in n.accumbens as well, that indicated on the slow in serotonin metabolism in n.accumbence. Amphetamine (1 mg/kg), i.p. decreased the DOPAC and HVA levels in the brain structures studied of isolated rats. These chances in DA level can be associated with inhibition of the enzymes activity for synthesis and catabolism of DA in isolated rarts reared with limitation of individual experience.