

# Влияние психостимуляторов амфетамина и кокаина на полушарный контроль поведения мышей

МИХЕЕВ В.В.

к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

*Показана специализация полушарий в регуляции целостных поведенческих актов при внутривидовом взаимодействии, которая характерна для наиболее важных элементов поведения, таких, как обнюхивание тела у самцов мышей BALB/c. В регуляции остальных поведенческих реакций чаще всего наблюдается симметрия в работе гемисфер. Психостимуляторы могут приводить к сохранению направления и степени выраженности асимметрии (кокаин 5 мг/кг), к ослаблению степени асимметрии, т.е. переходу к симметрии в работе гемисфер (фенамин 1 мг/кг) либо к инверсии асимметрии (фенамин 0,1 мг), но никогда не выявляют новых случаев однополошарного доминирования. Указанные изменения связаны с различной степенью вовлеченности дофаминовых и адренорецепторов (как  $\alpha$ , так и  $\beta$ ) левого и правого полушарий в регуляцию элементов видотипичного поведения мышей.*

К настоящему времени накоплено достаточно большое число работ, указывающих на неодинаковое вовлечение правого и левого полушарий мозга в эффекты фармакологических веществ [5, 6], что привело к формированию представлений о «фармакологической асимметрии мозга» [15]. Примером такой асимметрии является участие преимущественно правого полушария в анальгетических эффектах опиоидных, а левого полушария — неопиоидных анальгетиков [5]. Более того, доказано, что полушария мозга по-разному управляют хронофармакологической ритмикой болевой чувствительности и вызванной стрессом анальгезии [4]. Все эти факты касаются преимущественно веществ с депримирующим типом действия (аналгетики, снотворные, транквилизаторы, производные ГАМК). В то же время работ, посвященных изучению межполушарного контроля в эффектах психостимуляторов, практически нет. Это побудило авторов провести сравнительное исследование двух психостимуляторов — амфетамина и кокаина — по их участию в регуляции поведения мышей с позиции функциональной межполушарной асимметрии головного мозга.

## Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 98 самцах мышей линии BALB/c массой 22—24 г в возрасте 3—4 мес. Для оценки внутривидового поведения мышей использовали модель агонистического поведения по схеме «резидент—интродер». В опытах использовали модель агрессии, вызванной кратковременной социальной изоляцией, которая является сильным стрессорным фактором, вызывающим нарушение нормальных внутривидовых контактов, а также возникновение примерно у трети выборки спонтанной агрессивности [10, 13, 14]. Для изоляции отбирали наиболее крупных и агрессивных самцов и отсаживали в индивидуальные клетки размером 10x10x12 см на 2—3 недели. Остальных животных (интродеров) содержали группами по 8—10 особей. Все животные находились в условиях искусственного освещения СТ = 12 : 12, свет включали в 09.00, в помещении с постоянной температурой воздуха, со свободным доступом к воде и пище — стандартному гранулированному комбикорму.

В качестве оценочных единиц выбирали дискретные поведенческие акты и позы [3, 9]. Систематизацию элементов поведения животных проводили на основе устойчивых связей между элементами соответственно мотивационным категориям [16] с использованием этологического атласа для фармакологических исследований на лабораторных грызунах [8]. Согласно этому принципу рассматривали два основных вида поведения: индивидуальное и внутривидовое.

## Внутривидовое поведение

Форма поведения — включающая все элементы видотипичного взаимодействия животных, ориентированные к особям своего вида. В этой группе выделяли следующие мотивационные категории и элементы:

- агрессивное поведение, которое включает вибрацию хвостом, угрозу (выражается в боковом приближении, вертикальной угрожающей и боковой угрожающей стойках) и атаку (сопровождается укусами, ударами, толчками);
- внутривидовая общительность (социальность): обнюхивание носа, обнюхивание тела, обнюхивание хвоста, обнюхивание гениталий, груминг тела партнера.

## Индивидуальное поведение

В этой группе выделяли следующие мотивационные категории и элементы:

- исследовательское поведение — локомоция (горизонтальная составляющая) и подъемы на задние лапы (вертикальная составляющая);
- самообеспечение и/или смещенное поведение, в составе которого были объединены реакции, направленные на поддержание равновесия с окружающей средой: рытье подстилки, еда, груминг собственного тела (аутогруминг);
- статичное поведение — не связанное с перемещением в пространстве и включающее в себя сидение типа «примерзание» и сидение с принохиванием (принохивание).

Запись этограммы — текущей последовательности всех поведенческих элементов и поз — проводили с помощью персонального компьютера. Программа позволяла регистрировать до 30 поведенческих реакций. Фиксировали общую продолжительность каждого элемента пове-

дения, а также число появлений каждого поведенческого элемента в течение опыта. Время тестирования в обоих тестах равнялось 5 мин. Точность регистрации составляла 0,2 с.

Временная инактивация коры одного из полушарий достигалась путем эпидуральной аппликации фильтровальной бумажки, смоченной 25%-ным раствором хлорида калия [1, 2]. Для этого за двое суток до первого опыта у животных под нембуталовым наркозом над обеими гемисферами в кости черепа высверливалось по отверстию диаметром около 1 мм. Аппликацию производили за 20 мин до тестирования.

Исследуемые вещества (амфетамина гидрохлорид 0,1 и 1 мг/кг и кокаин 5 мг/кг) вводили внутривенно в объеме 0,1 мл на 10 г массы животного за 20 мин до тестирования. Контрольные особи получали такое же количество изотонического раствора хлорида натрия.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми статистическими методами с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica for Windows 6.0.

### Результаты и их обсуждение

Прежде всего, следует отметить тот факт, что введение изотонического раствора пусть и незначительно, но меняет поведенческий паттерн мышей. Продолжительность большинства элементов агрессивного поведения и внутривидовой общительности при этом уменьшалась, хотя достоверных значений и не достигала. Продолжительность элементов исследования и самообеспечения практически не изменялась. Достоверно возрастала только продолжительность сидения по типу примерзания. При анализе частоты появления поведенческих элементов показано, что случаев достоверного влияния инъекции изотонического раствора выявляется значительно больше. Таким образом, даже такое незначительное воздействие на животных, каковым является инъекция, приводит к сдвигам в поведении, причем в большей степени частотных, а не временных параметров.

Временная инактивация одного из полушарий на фоне введения изотонического раствора резко угнетала все элементы агрессии (почти до нуля), внутривидовой общительности и исследовательской активности, при этом также резко возрастали реакции самообеспечения и статичное поведение (табл. 1 и 2). Сравнение последствий односторонней инактивации выявило отдельные случаи функциональной межполушарной асимметрии. В контроле продолжительности обнюхивания тела и всей социальности в целом доминировало правое полушарие; оно же было ведущим в регуляции еды. Левая гемисфера доминировала в продолжительности аутогруминга. Сразу подчеркнем, что доминирующим мы называем то полушарие, при активном состоянии которого изучаемый параметр ближе по своему значению к исходному (по-видимому, оптимальному) уровню, или, другими словами, доминирует то полушарие, которое в большей степени может самостоятельно поддерживать данную реакцию.

Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев наблюдалась симметрия в работе гемисфер или же роль коры больших полушарий в регуляции поведенческих элементов выявить не удавалось. По частоте появления реакций правополушарное доминирование наблюдалось только в отношении обнюхивания тела и социальности (табл. 3).

Влияние амфетамина на поведение мышей исследовали в дозе 0,1 мг/кг на 34 особях и в дозе 1 мг/кг — на 27 животных. В меньшей дозе препарат несколько усиливал агрессивность животных и резко снижал частоту и продолжительность обнюхивания тела, но не обнюхивания носа (табл. 1, 2). Горизонтальная составляющая исследовательской активности немного увеличивалась, а вертикальная — резко уменьшалась. Интересно, что снизилась и продолжительность сидения с принохождением, которое можно рассматривать и как статичную реакцию, и как разновидность исследовательской активности, тогда как сидение типа «примерзание» сильно увеличилось.

Таким образом, наиболее любопытным результатом данной серии экспериментов является то, что амфетамин в дозе 0,1 мг/кг действует разнонаправленно на элементы поведения, обычно объединяемые в пределах одной мотивационной категории: обнюхивание носа и обнюхивание тела, локомоцию и подъемы на задние лапы, сидение с принохождением и сидение по типу «примерзания».

Временное выключение как левого, так и правого полушарий на фоне применения амфетамина еще больше угнетало все активные элементы поведения, причем при инактивации левой гемисферы эти изменения были более выраженными. Следовательно, можно предположить, что правое полушарие более чувствительно к действию амфетамина в малой дозе. Особый интерес вызывает то, что правополушарное доминирование в регуляции обнюхивания и социальности сменялось на левополушарное, т.е. произошла инверсия (табл. 3).

В дозе 1 мг/кг амфетамин угнетал не только внутривидовую общительность, но и элементы агрессивного поведения. При этом обнюхивание носа, обнюхивание гениталий и локомоция достоверно не изменялись. Выключение полушарий на фоне действия препарата приводило к еще большему снижению активности животных, но различия в чувствительности полушарий к препарату исчезли. Кроме того, сравнение результатов лево- и правосторонней инактивации показало равное участие полушарий в регуляции обнюхивания носа и всей социальности в целом как по параметру общей продолжительности реакций, так и по частоте их появления. Таким образом, амфетамин в зависимости от дозы по-разному влияет на паттерн межполушарной асимметрии в регуляции внутривидовой общительности мышей (табл. 3).

Влияние кокаина в дозе 5 мг/кг на поведение исследовали на 23 мышах (табл. 1 и 2). Через 20 мин после введения наблюдали резкое возрастание продолжительности угроз, атак и всего агрессивного поведения в целом. Частота и продолжительность обнюхивания носа, наоборот, резко снижались, а обнюхивание носа и груминг тела партнера не изменялись. Возрастали также частота и продолжительность сидения с принохождением, а параметры сидения типа «примерзание» не менялись. В целом кокаин усиливал агрессивность, снижал социальность и самообеспечение и не влиял на исследовательскую активность. При этом возрастала суммарная частота появления реакций и снижалась частота внутривидового взаимодействия.

Временное выключение одного из полушарий на фоне действия кокаина резко снижало агрессивность (более чем на порядок) и исследовательскую активность животных, несколько усиливало реакции самообеспечения и практически не затрагивало социальность. Продолжительность внутривидового взаимодействия сокращалась

Таблица 1

Влияние временной унилатеральной инактивации больших полушарий головного мозга и препаратов на общую продолжительность элементов поведения мышей в тесте "резидент — интродер", с

Поведенческие реакции	Форма опыта	Активны оба полушария	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Вибрация хвостом	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	0,6±0,3 0,8±0,3 0,7±0,3 * 1,4±0,6	0,1±0,1 0,3±0,2 * 0,5±0,1 0,3±0,2	0
Угроза	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	0,1±0,1 ** 2,9±0,2 ** 1,8±0,4 ** 8,8±3,9	0 ** 0,3±0,1	0,1±0,1 ** 0,3±0,1
Атака	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	0,2±0,1 ** 2,9±2,5 ** 3,1±0,9 ** 15,4±6,9	0	0
Агрессивное поведение	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	0,9±0,3 ** 6,4±2,8 ** 5,6±0,5 ** 25,6±8,9	0,1±0,1	0,1±0,1
Обнюхивание носа	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	5,6±1,6 6,7±0,9 ** 2,1±0,7 4,6±1,7	3,6±1,2 * 2,4±0,9	3,2±1,2 3,7±1,0
Обнюхивание тела	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	45,5±2,3 ** 17,1±2,0 ** 21,0±1,9 ** 18,9±4,7	41,4±2,1 Дом ** 12,7±2,7  0±3,5 Дом	29,1±1,5 19,9±1,8 Дом
Обнюхивание гениталий	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	10,1±2,1 * 6,3±2,3 ** 2,3±0,4 ** 0,9±0,7	4,3±0,9	5,7±1,0
Груминг тела партнера	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	0,5±0,2 0,5±0,2 * 0,1±0,1 1,1±1,1	0	0
Социабельность	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	61,7±2,2 ** 30,6±2,9 ** 25,5±1,4 ** 25,5±5,4	49,3±2,3 Дом ** 20,9±2,2 ** 13,8±1,1 ** 20,7±3,7 Дом	39,0±1,4 ** 28,5±2,8 Дом ** 11,2±1,4
Локомоция	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	31,3±1,4 ** 15,2±2,2 ** 18,4±1,6 23,8±2,9	15,9±1,1	15,6±1,3
Подъем на задние лапы	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	38,2±0,7 ** 20,1±3,2 ** 15,6±0,9 34,4±6,0	10,0±1,2	13,9±0,7
Исследовательская активность	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	69,5±1,1 ** 35,3±4,3 ** 34,0±2,3 58,2±7,8	25,9±1,0	29,5±1,1
Аутогруминг	Контроль Фенамин 0,1 мг/кг Фенамин 1 мг/кг Кокаин 5 мг/кг	9,5±1,7 ** 20,1±2,5 8,4±1,1 ** 3,9±2,3	13,4±2,0 13,4±2,2 12,1±0,8 ** 5,5±1,8	9,7±1,9 Дом ** 18,8±3,1 Дом 8,6±1,1 Дом 6,5±2,4

Таблица 1. Продолжение

Поведенческие реакции	Форма опыта	Активны оба полушария	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Рытье подстилки	Контроль	1,0±0,4	0,2±0,2	0,6±0,5
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 0	** 0	** 0
	Фенамин 1 мг/кг	**0,1±0,1	** 0	** 0
	Кокаин 5 мг/кг	**0	0,1±0,1	** 0
Еда	Контроль	0,1±0,1	0,5±0,4 Дом	2,9±1,0
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 1,3±0,9	* 1,9±1,3	** 0,4±0,5
	Фенамин 1 мг/кг	0	0	0
	Кокаин 5 мг/кг	0	0	** 0,4±0,2
Самообеспечение	Контроль	10,6±1,7	14,1±1,9	13,2±1,8
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 21,4±2,8	15,3±2,1	19,1±1,2
	Фенамин 1 мг/кг	8,5±1,5	12,1±0,8	** 8,6±1,1
	Кокаин 5 мг/кг	* 3,9±2,3	** 5,6±1,9	** 6,9±2,4
Сидение с принюхиванием	Контроль	51,1±5,8	42,7±5,6	48,9±4,2
	Фенамин 0,1 мг/кг	69,6±5,8	40,8±3,1	43,9±3,4
	Фенамин 1 мг/кг	64,2±3,0	53,6±2,1	51,3±2,6
	Кокаин 5 мг/кг	48,1±5,9	46,8±5,6	38,2±2,6
Сидение	Контроль	65,3±4,4	129,3±10,9	131,6±12,0
	Фенамин 0,1 мг/кг	71,3±9,7	142,7±9,7	129,4±8,9
	Фенамин 1 мг/кг	* 89,8±2,9	139,7±3,0	145,6±3,4
	Кокаин 5 мг/кг	78,8±9,9	124,8±9,8	148,8±9,7
Статичное поведение	Контроль	116,4±5,6	172,0±9,9	180,5±11,4
	Фенамин 0,1 мг/кг	* 140,9±9,6	183,5±8,6	173,3±9,1
	Фенамин 1 мг/кг	** 154,0±3,2	193,3±3,6	196,9±4,1
	Кокаин 5 мг/кг	126,9±8,4	171,6±9,6	187,0±9,4

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по отношению к контролю; , и , — влияние унилатеральной инактивации полушарий достоверно с  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно по отношению к интактному мозгу; Дом — доминирующее полушарие.

более чем в 2 раза, тогда как частота появления реакций оставалась прежней. Таким образом, стимуляция катехоламинергической системы с помощью кокаина усиливает агрессивность и снижает социабельность, однако инактивация коры купирует агрессию и не меняет внутривидовую общительность. Следовательно, агрессивное поведение в большей степени контролируется рецепторами дофамина и норадреналина, которые, по-видимому, локализованы в коре, а те рецепторы, через которые контролируется социабельность, расположены в основном в подкорковых структурах.

Сравнение эффектов унилатеральной инактивации полушарий показало, что, несмотря на резкое усиление агрессивности животных, межполушарные различия по данному виду поведения отсутствуют. Это не совсем согласуется с полученными нами ранее данными о том, что у высокоагрессивных животных функциональная межполушарная асимметрия выражена резче по сравнению с низкоагрессивными и неагрессивными мышами [7]. В то же время сохранилось доминирование правого полушария по продолжительности обнюхивания тела и всей социабельности в целом. Интересно, что по частоте появления обнюхивания тела доминирует левая гемисфера (табл. 3).

При анализе влияния препаратов, изменяющих в основном медиацию норадреналина, прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что реализация внутривидовой агрессии, несомненно, зависит от состояния катехоламинергической системы мозга [5, 6, 17]. В условиях длительной социальной изоляции развивается повышенная чувствительность рецепторного аппарата дофамина и норадреналина к действию их агонистов [3, 10]. В наших опытах амфетамин в малых дозах также потенцировал агрессию и снижал внутривидовую общительность. Однако в более высоких дозах препарат подавлял агрессию и общительность, что, по-видимому, связано с его возможным влиянием как на  $\alpha$ -адренорецепторы, так и на рецепторы дофамина.

Ранее было выдвинуто предположение [3, 12], что адренорецепторы вообще имеют несколько большее значение для реализации агрессии, чем рецепторы дофамина. Наши опыты показали, что дофаминергическая система играет ведущую роль в регуляции преимущественно исследовательской активности, а адренергическая — в регуляции агрессивного поведения. В описанных экспериментах наибольшее усиление агрессивных реакций вызвало применение кокаина, который в высокой дозе (5 мг/кг) способствовал проявлению у животных патологического синдрома «агрессия-стереотипия», отмеченного и другими исследователями [9, 10, 11, 13].

Нарушение деятельности норадренергической системы мозга с помощью фармакологических препаратов оказывает сильное влияние не только на внутривидовое, но и на индивидуальное поведение, в частности локомоторную активность. Результаты наших опытов свидетельствуют, что локомоция чаще всего подавляется при действии агонистов норадреналина. Однако амфетамин в малой дозе (0,1 мг/кг) и кокаин в большой (5 мг/кг) облегчали ее, причем эти же препараты усиливали и агрессивное поведение. Тем не менее,  $\alpha$ -адреноблокатор пропранолол, усиливающий агрессивные реакции, снижал частоту и продолжительность локомоции [18]. Возможно, это свидетельствует о более существенной роли  $\alpha$ -, но не  $\beta$ -адренорецепторов в облегчении проявления локомоторной

Таблица 2

Влияние временной унилатеральной инактивации больших полушарий головного мозга и препаратов на частоту появления элементов поведения мышей в тесте "резидент — интродер", с

Поведенческие реакции	Форма опыта	Активны оба полушария	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Вибрация хвостом	Контроль	0,5±0,3	0,1±0,1	0
	Фенамин 0,1 мг/кг	0,6±0,3	0,2±0,2	0,1±0,1
	Фенамин 1 мг/кг	0,5±0,2	0,6±0,2	* 0,6±0,2
	Кокаин 5 мг/кг	1,4±0,6	0,3±0,2	0,6±0,4
Угроза	Контроль	0,1±0,1	0	0,1±0,1
	Фенамин 0,1 мг/кг	0,4±0,3	0,1±0,1	0,1±0,1
	Фенамин 1 мг/кг	** 1,4±0,4	** 1,2±0,5	** 2,4±0,8
	Кокаин 5 мг/кг	** 5,0±2,0	** 1,0±0,7 ↓	** 1,4±0,8 ↓↓
Атака	Контроль	0,1±0,1	0 ↓	0 ↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 0,9±0,6	0,1±0,1 ↓	0 ↓
	Фенамин 1 мг/кг	** 1,5±0,6	** 1,1±0,5	** 1,7±0,7
	Кокаин 5 мг/кг	** 5,3±2,0	* 0,3±0,2 ↓	** 1,0±0,7 ↓
Агрессивное поведение	Контроль	0,7±0,3	0,1±0,1 ↓	0,1±0,1 ↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	1,9±0,8	0,4±0,2	0,2±0,2 ↓
	Фенамин 1 мг/кг	* 3,4±1,0	** 2,9±0,7	** 4,7±1,0
	Кокаин 5 мг/кг	** 11,7±3,7	** 1,6±0,8 ↓↓	** 3,0±1,5 ↓↓
Обнюхивание носа	Контроль	2,1±0,6	1,4±0,4	1,5±0,5
	Фенамин 0,1 мг/кг	3,0±0,7	1,0±0,4	1,7±0,5
	Фенамин 1 мг/кг	1,2±0,3	* 0,6±0,3 ↓	** 0,4±0,1 ↓
	Кокаин 5 мг/кг	1,3±0,4	* 0,7±0,3	* 0,4±0,4
Обнюхивание тела	Контроль	12,0±1,6	11,5±1,7 Дом	8,5±1,3 ↓↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 6,5±0,8	** 4,9±0,6	6,8±0,8
	Фенамин 1 мг/кг	** 8,0±0,7	** 5,1±0,7 ↓	* 5,0±0,7 ↓
	Кокаин 5 мг/кг	** 6,5±1,3	9,8±1,4 ↓	** 6,1±0,9 Дом
Обнюхивание гениталий	Контроль	1,8±0,5	1,5±0,7	2,1±0,9
	Фенамин 0,1 мг/кг	2,1±0,9	0,9±0,3	1,4±0,4
	Фенамин 1 мг/кг	** 0,9±0,3	** 0,2±0,2 ↓	** 0,3±0,1 ↓
	Кокаин 5 мг/кг	** 0,3±0,2	** 0,1±0,1	** 0,2±0,1
Груминг тела партнера	Контроль	0,1±0,1	0 ↓	0 ↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	0,4±0,2	** 0,4±0,4	** 0,3±0,2
	Фенамин 1 мг/кг	0,1±0,1	0	0
	Кокаин 5 мг/кг	0,3±0,3	0	0
Социальность	Контроль	16,0±1,4	14,4±1,1 Дом	12,1±1,0 ↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	* 12,0±0,9	** 7,2±0,9 ↓	10,2±1,2 Дом
	Фенамин 1 мг/кг	** 10,2±1,0	** 5,9±1,1 ↓	** 5,7±0,9 ↓↓
	Кокаин 5 мг/кг	** 8,4±1,4	10,6±1,5	6,7±1,2 ↓
Локомоция	Контроль	19,4±2,0	10,6±1,5 ↓↓	11,8±1,8 ↓↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 11,8±1,5	** 3,9±0,7 ↓↓	** 5,0±0,9 ↓↓
	Фенамин 1 мг/кг	** 14,0±1,4	* 7,3±1,4 ↓↓	* 8,2±1,3 ↓↓
	Кокаин 5 мг/кг	17,8±2,2	15,3±2,2	15,1±2,5
Подъем на задние лапы	Контроль	15,4±2,0	4,7±1,1 ↓↓	6,5±1,6 ↓↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 9,1±1,4	5,3±1,2 ↓	4,5±1,1 ↓
	Фенамин 1 мг/кг	** 8,9±1,6	3,6±1,5 ↓↓	* 3,7±1,5 ↓↓
	Кокаин 5 мг/кг	34,4±6,0	14,8±6,3 ↓↓	12,8±4,0 ↓↓
Исследовательская активность	Контроль	34,8±1,8	15,3±1,6 ↓↓	18,3±1,9 ↓↓
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 20,9±1,4	** 9,2±1,1 ↓↓	** 9,5±1,9 ↓↓
	Фенамин 1 мг/кг	** 22,9±1,4	** 10,9±0,9 ↓↓	** 11,9±1,4 ↓↓
	Кокаин 5 мг/кг	31,1±4,0	23,0±5,1 ↓	22,3±4,1 ↓
Аутогруминг	Контроль	3,2±0,8	3,3±1,0	3,1±0,6
	Фенамин 0,1 мг/кг	* 6,6±0,9	4,0±0,5	4,8±0,8
	Фенамин 1 мг/кг	4,0±0,4	5,1±0,8	3,6±0,5
	Кокаин 5 мг/кг	1,7±0,6	2,8±0,9	4,0±1,2

Таблица 2. Продолжение

Поведенческие реакции	Форма опыта	Активны оба полушария	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Рытье подстилки	Контроль	0,6±0,3	0,2±0,2	0,3±0,2
	Фенамин 0,1 мг/кг	** 0	** 0	** 0
	Фенамин 1 мг/кг	** 0,1±0,1	** 0	** 0
	Кокаин 5 мг/кг	** 0	0,1±0,1	** 0
Еда	Контроль	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1
	Фенамин 0,1 мг/кг	0,1±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1
	Фенамин 1 мг/кг	0	0	0
	Кокаин 5 мг/кг	0	0	0,3±0,1
Самообеспечение	Контроль	3,9±0,9	3,6±0,9	3,6±0,7
	Фенамин 0,1 мг/кг	6,7±1,1	4,0±0,5	4,8±0,8
	Фенамин 1 мг/кг	4,1±0,5	5,1±0,8	3,6±0,5
	Кокаин 5 мг/кг	1,7±0,6	2,9±1,0	4,3±1,3
Сидение с приноживанием	Контроль	22,9±1,1	16,1±1,7	17,0±1,6
	Фенамин 0,1 мг/кг	25,1±1,3	16,2±1,3	17,6±1,4
	Фенамин 1 мг/кг	27,5±1,1	22,3±1,2	21,2±1,0
	Кокаин 5 мг/кг	18,3±2,5	22,4±2,0	20,7±2,1
Сидение	Контроль	12,9±2,0	15,9±1,5	19,0±1,8
	Фенамин 0,1 мг/кг	9,4±1,1	12,2±1,1	* 11,6±0,9
	Фенамин 1 мг/кг	13,2±1,0	18,7±1,5	17,7±1,1
	Кокаин 5 мг/кг	13,3±2,4	* 22,8±2,1	23,1±1,6
Статичное поведение	Контроль	35,8±2,2	32,0±1,6	36,0±1,9
	Фенамин 0,1 мг/кг	34,5±1,2	28,4±1,5	29,2±1,2
	Фенамин 1 мг/кг	40,7±1,2	41,0±3,6	38,9±1,1
	Кокаин 5 мг/кг	31,6±3,2	45,2±2,9	43,8±3,2

Примечание. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 по отношению к контролю; , и , — влияние унилатеральной инактивации полушарий достоверно с p<0,05 и p<0,01 соответственно по отношению к интактному мозгу. Дом — доминирующее полушарие.

Таблица 3

Влияние исследованных препаратов на роль полушарий в регуляции поведения мышей в тесте «резидент — интродер»

Элементы поведения	Продолжительность				Частота появления			
	Контроль	Фенамин 0,1 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг	Кокаин 5 мг/кг	Контроль	Фенамин 0,1 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг	Кокаин 5 мг/кг
Вибрация хвостом	С	С	—	С	С	—	—	—
Угроза	С	С	—	С	—	—	—	С
Атака	С	С	—	С	С	С	—	С
Агрессия	С	С	—	С	С	С	—	С
Обнюхивание носа	—	С	С	С	—	—	С	—
Обнюхивание тела	Прав	Лев	С	Прав	Прав	—	С	Лев
Обнюхивание гениталий	С	С	С	С	—	—	С	—
Грумминг тела партнера	С	С	—	—	С	—	С	С
Социабельность	Прав	Лев	С	Прав	Прав	Лев	С	С
Локомоция	С	С	С	С	С	С	С	—
Подъем на задние лапы	С	С	С	С	С	С	С	С
Исследование	С	С	С	С	С	С	С	С
Аутогруминг	Лев	Лев	Лев	—	—	—	—	—
Рытье подстилки	С	0	С	0	—	0	—	0
Еда	Прав	—	0	0	—	—	0	0
Самообеспечение	С	—	—	—	—	—	—	—
Сидение с приноживанием	С	С	С	С	С	С	С	С
Сидение	С	С	С	С	С	С	С	С
Статичное поведение	С	С	С	С	—	—	—	С

Примечание. Прав — доминирует правое полушарие, Лев — доминирует левое полушарие, С — симметрия в деятельности гемисфер, “—” — роли коры полушарий не выявлено, 0 — отсутствие реакции

активности. Близкие результаты были получены и при анализе вертикальной составляющей исследовательской активности — подъемов на задние лапы. Однако тот факт, что при введении препаратов, действующих прямо противоположно, — метилпаратирозина (через 24 ч после введения), нарушающего биосинтез норадреналина, и непрямого дофаминомиметика амфетамина (0,1 мг/кг) — имеют место разнонаправленные изменения в локомоции и подъемах на задние лапы, может свидетельствовать о существенных различиях в организации этих двух компонентов исследовательской активности. В этой связи следует подчеркнуть, что амфетамин вообще чаще всего влиял разнонаправленно на элементы поведения, обычно объединяемые в пределах одной мотивационной категории. Возможно, это указывает на то, что данные реакции имеют различный контроль со стороны норадренергической и дофаминергической систем, так как амфетамин в зависимости от дозы может влиять и на рецепторы норадреналина, и на рецепторы дофамина.

Опыты с унилатеральной корковой распространяющейся депрессией показали, что на фоне действия агонистов норадреналина инактивация любого из полушарий резко угнетает агрессивные элементы поведения. Этот эффект наблюдается также в случае применения амфетамина и кокаина, которые усиливают агрессию у интактных животных. Из предыдущих работ [5] следует, что левая гемисфера более чувствительна к действию препаратов, изменяющих медиацию норадреналина, а правая — к действию препаратов, изменяющих медиацию дофамина. Не исключено, что ведущая роль левого полушария в регуляции агрессии связана с большим числом и/или с повышенной чувствительностью рецепторов норадреналина в этой гемисфере. На более значительную роль адренорецепторов в организации и контроле агрессии указывалось и в предыдущих работах [3, 10]. При этом эксперименты с применением феноксимбензамина и пропранолола [5] позволяют предположить, что через  $\alpha$ -адренорецепторы реализуются влияния, облегчающие агрессию, а через  $\beta$ -адренорецепторы — влияния, ее тормозящие. Кроме того, кокаин усиливал агрессивные реакции и тормозил внутривидовую общительность, а последующее выключение коры полушарий тормозило агрессию и не меняло социабельность. Это, по-видимому, свидетельствует о локализации  $\alpha$ -адренорецепторов, контролирующей агрессию, в основном в коре головного мозга, а  $\beta$ -адренорецепторов, контролирующей социабельность, — в подкорковых структурах.

Наиболее интересные результаты касаются неравнозначной роли гемисфер в контроле некоторых реакций и, в частности, обнюхивания тела. В норме инактивация коры правого полушария угнетает данный элемент внутривидовой общительности сильнее, чем аналогичная операция на коре левого полушария. В результате выявляется ведущая роль правой гемисферы. Воздействие на норадренергическую систему может приводить к сохранению направления и степени выраженности асимметрии (кокаин 5 мг/кг), к ослаблению степени асимметрии, т.е. переходу к симметрии в работе гемисфер (фенамин 1 мг/кг) либо к инверсии асимметрии (фенамин 0,1 мг). Это свидетельствует о важном вкладе системы норадреналина в организацию и контроль функциональной межполушарной асимметрии. Появление асимметрии в работе полу-

шарий часто совпадало с резким увеличением продолжительности данного элемента поведения под влиянием препарата. То есть вещества, усиливающие степень асимметрии головного мозга в контроле какого-либо поведения, усиливали и проявление самой поведенческой реакции [7]. Сходный результат был получен нами и в отношении агрессии: функциональная межполушарная асимметрия наблюдалась только у высокоагрессивных животных. Следует, однако, отметить, что бывают и исключения. Кокаин, также несколько усиливавший степень асимметрии в контроле обнюхивания тела, причем вследствие влияния, аналогичным таковым у  $\alpha$ -метилпаратирозина, резко снижал социабельность, а не усиливал ее. Это указывает на то, что через адренорецепторы реализуются влияния, в целом тормозящие проявление внутривидовой общительности. Кроме того, очевидно, что усиление полушарного доминирования может быть связано как с усилением деятельности, так и с ослаблением функционирования системы норадреналина.

Таким образом, у мышей BALB/c могут быть выявлены межполушарные различия в контроле целостных поведенческих актов при внутривидовом взаимодействии. Специализация полушарий характерна для наиболее важных элементов поведения, таких, как обнюхивание тела. В регуляции остальных поведенческих реакций чаще всего наблюдается симметрия в работе гемисфер. Психостимуляторы могут приводить к сохранению направления и степени выраженности асимметрии (кокаин 5 мг/кг), к ослаблению степени асимметрии, т.е. переходу к симметрии в работе гемисфер (фенамин 1 мг/кг) либо к инверсии асимметрии (фенамин 0,1 мг). Указанные изменения связаны с различной степенью вовлеченности дофамин- и адренорецепторов (  $\alpha$  и  $\beta$  ) левого и правого полушарий в регуляцию элементов видотипичного поведения мышей.

#### Список литературы

1. Бианки В.Л. Асимметрия мозга животных. — Л.: Наука, 1985. — 295 с.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с.
3. Вальдман А.В., Пошивалов В.П. Фармакологическая регуляция агрессивного поведения. — Л.: Медицина, 1984. — 208 с.
4. Кубынин А.Н., Михеев В.В., Игнатов Ю.Д. Роль опиоидной и неопиоидной систем левого и правого полушарий головного мозга в формировании ультра- и циркадианных ритмов стресс-вызванной гипоалгезии у мышей // Мед. акад. журн. — 2001. — Т. 1, № 2. — С. 22–29.
5. Михеев В.В. Этофармакологическое исследование роли больших полушарий головного мозга мышей в регуляции поведения, боли и анальгезии // Этологическая фармакология: современное состояние. Тез. докл. симп., посв. памяти В.П. Пошивалова. — СПб.: СПбГМУ, 1997. — С. 30.
6. Михеев В.В. Сравнительно-генетический и нейрофармакологический подходы к изучению роли дофаминергических систем левого и правого полушарий в регуляции индивидуального поведения мышей // Фармакология и современная медицина. Тез. докл. Пленума правления Рос. научн. об-ва фармакологов. — СПб: КопиСервис, 1999. — С. 82.
7. Михеев В.В., Бианки В.Л., Пошивалов В.П. Влияние односторонней корковой распространяющейся депрессии на внутривидовую агрессию и общительность изолированных мышей // Журн. высш. нервн. деят. — 1987. — Т. 37, Вып. 5. — С. 954–960.

8. Пошивалов В.П. Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах (мыши, крысы) // Рукопись деп. в ВИНТИ 26.07.1977. № 3164-78 деп. 1978. — 43 с.
9. Пошивалов В.П. Анализ влияния фенамина, л-ДОФА и парахлорфенилаланина на зоосоциальное поведение изолированных мышей // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1979. — № 4. — С. 311—314.
10. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. — Л.: Наука, 1986. — 178 с.
11. Пошивалов В.П., Ходько С.Т. Вероятностный и этологический анализ зоосоциального поведения сгруппированных и изолированных мышей // Журн. высш. нервн. деят. — 1979. — Т. 29, Вып. 4. — С. 768—775.
12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
13. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. — СПб.: Элби-СПб, 2004. — 208 с.
14. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. — СПб.: Элби-СПб, 2006. — 160 с.
15. Функциональная межполушарная асимметрия: хрестоматия/ Под ред. Н.Н.Боголепова. — М.: Научный мир, 2004. — 728 с.
16. Grant E.C., Mackintosh J.H. A comparison of the social postures of some common laboratory rodents // Behavior. — 1963. — Vol. 21. — P. 246—259.
17. Mikheiev V.V. The role of alpha-adrenoreceptors for hemispheric asymmetry in mice // Eur. Neuropsychopharmacology. — 2000. — Vol. 10, Suppl. 2. — P. 90.
18. Poli A., Palermo-Neto J. Effects of d,1-propranolol on open field behavior of rats // Psychopharmacology. — 1985. — Vol. 86, № 1—2. — P. 153—155.

## EFFECT OF PSYCHOSTIMULANTS AMPHETAMINE AND COCAINE ON HEMISPHERIC CONTROL OF BEHAVIOR IN MICE

MIKHEEV V.V.

PhD (physiology), senior assistant professor, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, St.Petersburg

SHABANOV P.D.

MD, PhD (pharmacology), professor and head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, St.Petersburg

*In male mice BALB/c the hemispheric specialization in regulation of holistic behavior in intraspecies interactions (body sniffing, for example) has been shown. The hemispheric symmetry in regulation of other behavioral reactions was often registered. Psychostimulants changed direction and magnitude of asymmetry (cocaine 5 mg/kg), diminished asymmetry (amphetamine 1 mg/kg) or inverted asymmetry (amphetamine 0,1 mg/kg), but never performed unihemispheric domination in other behavior reactions. The data obtained are connected with different involvement of dopamine and  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoreceptors of the left and the right hemispheres in regulation of elements of intraspecies behavior in mice.*

**Вниманию читателей!**

Опубликованная в журнале "Наркология". — 2006. — №3 статья Богомолов Д.В., Павлов А.Л., Панченко Л.Ф., Букешев М.К. "Патология и клинические особенности отравлений суррогатами алкоголя" выполнена при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта "Особенности формирования алкоголизма в Чувашской республике. Патологические изменения органов и тканей, танатогенез при различных формах алкоголизма", №06.0600039а. Руководитель проекта: профессор Павлова А.З.