



## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ СЕРТОНИНА И 5-ОКСИИНДОЛИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

КУДРЯВЦЕВА Н. Н.

Институт цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск

Изучали взаимосвязь между уровнями содержания серотонина и его метаболита—5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе, гиппокампе и среднем мозгу. Исследование проводили на инбредных мышях 12 линий. Корреляционным анализом выявлена сбалансированность процессов биосинтеза и разрушения серотонина в различных отделах головного мозга, отличающихся по степени преимущественного расположения в них перикардионов нейронов, их проводящих путей и терминалей.

Изучению процессов метаболизма серотонина посвящено много работ. Серотонин синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана в два этапа: гидроксилирование, которое катализируется триптофан-гидроксилазой, и декарбоксилирование—декарбоксилазой L-ароматических аминокислот [1, 2]. Основное разрушение серотонина в мозгу осуществляют МАО до конечного продукта—5-ОИУК [2, 3]. В разных структурах головного мозга активность ферментов метаболизма и уровень серотонина неодинаковы [4—7], что связано, по-видимому, с дифференцированным распределением серотонинергической системы. Нейроны, синтезирующие серотонин, локализованы преимущественно в ядрах шва среднего мозга, дающих начало нескольким восходящим путям, проецирующимся на различные образования междуточечного и конечного мозга [8, 9]. Полагают, что из клеточных тел серотонин поступает по аксонам, депонируясь в терминальных образованиях в виде пресинаптических везикул. Целью нашей работы было изучение взаимосвязи между содержанием серотонина и его метаболита ОИУК в некоторых отделах головного мозга у мышей разных линий.

### Материалы и методы

Эксперименты проводили на половозрелых самцах (возраст 2,5—3 мес.) 12 линий мышей: А/НЕ, АКР, BALB/cLac, СВА, С57BL/6J, CC57BR, С3Н/1, DBA/2, DD, SWR, YТ, РТ.

Всех животных, предназначенных для эксперимента, предварительно на 6 дней рассаживали в одиночные клетки для снятия групповых эффектов. Забор проводили блоками, в каждом из которых находились

представители мышей всех линий для усреднения влияния внешней среды. Животных декапитировали в одно и то же время суток (16 ч). Препараты различных отделов головного мозга хранили при  $t -20^{\circ}$ . Содержание серотонина и 5-ОИУК определяли спектрофлуориметрическим методом Curson, Green [10] в трех отделах головного мозга: в среднем мозгу, в котором находится основное скопление клеточных тел серотонинновых нейронов, в гипоталамусе и гинпокампе, содержащих их аксональные части и синаптические окончания [8, 9].

Полученные данные обрабатывали методом корреляционного анализа. Наряду с внутрелинейными паратиписческими (средовыми) корреляциями по всем исследованным параметрам рассчитывали также объединенные паратиписческие коэффициенты корреляций после проверки выборки коэффициентов корреляции для каждой пары исследуемых на однородность показателей [11].

### Результаты и обсуждение

У всех исследованных линий мышей максимальное содержание серотонина по сравнению с другими отделами было найдено в гипоталамусе, что согласуется с литературными данными [6, 12]. Наиболее вы-

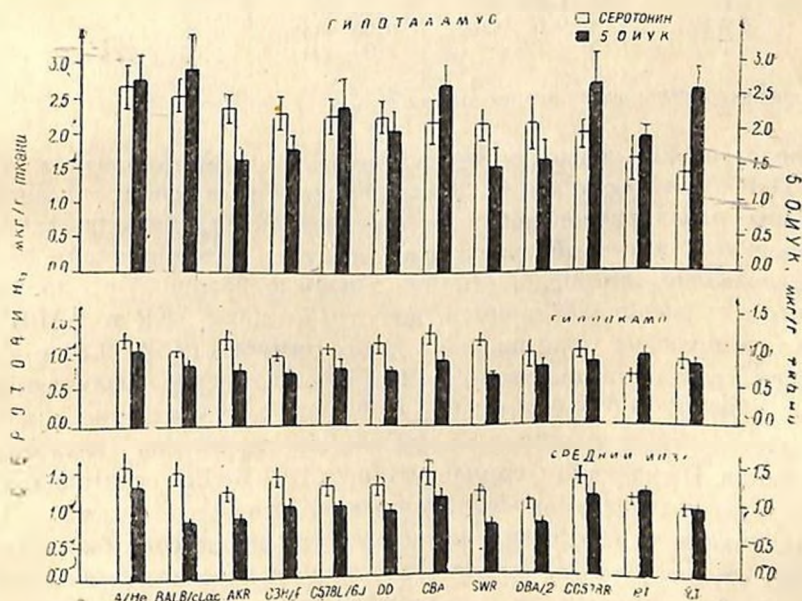


Рис. Содержание серотонина и 5-оксиндолилуксусной кислоты в отделах головного мозга у мышей инбредных линий

сокий уровень серотонина в этом отделе отмечался у животных линий A/He, AKR, BALB/cLac ( $2,710 \pm 0,030$ ,  $2,42 \pm 0,20$  и  $2,55 \pm 0,23$  мкг/г соответственно). Самым низким содержанием серотонина в этом отделе характеризуются линии PT и Y.T ( $1,41 \pm 0,26$  и  $1,59 \pm 0,32$  мкг/г). В

среднем мозгу у большинства инбредных мышей уровень серотонина был несколько выше, чем в гиппокампе, однако наблюдаемая степень вариации по данному признаку в этих отделах меньше, чем в гипоталамусе (рисунок).

Региональное распределение 5-ОИУК по отделам сходно с серотонином. К линиям мышей с её высоким содержанием во всех трех отделах можно отнести A/He, CBA, CC57BR, а с низким—AKR, SWR и DBA/2.

Значения отношения 5-ОИУК/серотонин в различных отделах головного мозга у мышей инбредных линий Таблица 1

|           | Гипоталамус | Гиппокамп | Средний мозг |
|-----------|-------------|-----------|--------------|
| A/He      | 1,07 (10)   | 1,01 (11) | 0,94 (11)    |
| AKR       | 0,91 (12)   | 0,70 (14) | 0,74 (14)    |
| BKLB/cLac | 1,37 (11)   | 0,72 (10) | 0,62 (11)    |
| CBA       | 1,18 (10)   | 0,74 (11) | 0,71 (10)    |
| C57BL/6J  | 1,04 (10)   | 0,76 (12) | 0,75 (11)    |
| CC57BR    | 1,16 (11)   | 0,84 (12) | 0,82 (11)    |
| C3H/1     | 0,93 (13)   | 0,74 (10) | 0,74 (13)    |
| DBA/2     | 1,35 (11)   | 0,95 (11) | 0,81 (11)    |
| DD        | 0,98 (13)   | 0,55 (12) | 0,87 (13)    |
| PI        | 1,53 (8)    | 1,45 (8)  | 1,06 (8)     |
| SWR       | 0,67 (9)    | 0,65 (11) | 0,68 (11)    |
| YT        | —           | 1,09 (11) | 1,05 (12)    |

В скобках указано число подопытных животных

Сопоставление содержания серотонина и его метаболита в структурах ЦНС, отличающихся по степени преимущественного расположения в них перикарионов нейронов (средний мозг), проводящих путей (большой ассоциативный пучок гипоталамуса) и терминалей (гиппокампи), позволяет предположить межлинейные различия в процессах биосинтеза и распада. Например, животные линий AKR и BALB/cLac при сходном уровне серотонина в гипоталамусе ( $2,42 \pm 0,20$  и  $2,55 \pm 0,23$  мкг/г соответственно при  $n=12$  и  $11$ ) достоверно различаются по уровню 5-ОИУК ( $1,62 \pm 0,24$  и  $2,94 \pm 0,59$  мкг/г соответственно,  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о разной интенсивности процессов метаболизма этого амина. В гипоталамусе мышей линии BALB/cLac серотонин, по-видимому, разрушается с большей скоростью. При этом, очевидно, линии отличаются и по степени интенсивности процессов биосинтеза в нейронах среднего мозга, откуда серотонин по аксоплазматическим путям поступает в гипоталамус, о чем свидетельствуют несколько более высокий уровень серотонина в среднем мозгу мышей линии BALB/cLac ( $1,51 \pm 0,16$  мкг/г) по сравнению с животными линии AKR ( $1,21 \pm 0,10$  мкг/г) и сходное содержание этого амина в гипоталамусе при более интенсивном дезаминировании.

Отношение 5-ОИУК/серотонин, являющееся косвенным показателем обмена серотонина, у мышей всех линий существенно не различалось, хотя в гипоталамусе оно было несколько выше (табл. 1). Их аб-

Корреляционный анализ взаимосвязи между содержанием 5-ОНУК и серотонина (5-ОТ) и их соотношением (К) в различных отделах головного мозга мышей

Таблица 2

| Отделы мозга | Ингредиенты | Гипоталамус |        |          | Гиппокамп |         |          | Средний мозг |         |          |
|--------------|-------------|-------------|--------|----------|-----------|---------|----------|--------------|---------|----------|
|              |             | 5-ОТ        | 5-ОНУК | К        | 5-ОТ      | 5-ОНУК  | К        | 5-ОТ         | 5-ОНУК  | К        |
| Гипоталамус  | 5-ОТ        | —           | 0,012  | —0,666** | 0,649**   | —0,021  | —0,471** | 0,514**      | 0,127   | —0,458** |
|              | 5-ОНУК      |             |        | 0,775**  | 0,026     | 0,636** | 0,571**  | —0,039       | 0,535** | 0,491**  |
|              | К           |             |        |          | —0,406**  | 0,473** | 0,741**  | —0,419**     | 0,252*  | 0,627**  |
| Гиппокамп    | 5-ОТ        |             |        |          |           | 0,306** | —0,372*  | 0,654**      | 0,257*  | —0,433** |
|              | 5-ОНУК      |             |        |          |           |         | 0,753**  | 0,188        | 0,571** | 0,290*   |
|              | К           |             |        |          |           |         |          | —0,319*      | 0,320*  | 0,625**  |
| Средний мозг | 5-ОТ        |             |        |          |           |         |          |              | 0,419** | —0,592** |
|              | 5-ОНУК      |             |        |          |           |         |          |              |         | 0,427**  |
|              | К           |             |        |          |           |         |          |              |         | —        |

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

солютные значения у большинства линий были близки к единице. Однако и по этому показателю можно было выявить контрастные линии. Самые низкие величины отношения, свидетельствующие, по-видимому, о невысокой скорости обмена серотонина по всем трем отделам, были обнаружены у животных линии SWR, высокие—у YT и PT.

С целью изучения взаимосвязи исследуемых показателей (содержание серотонина, 5-ОИУК и их отношений) в разных отделах головного мозга был проведен подсчет коэффициента корреляции. Максимальное число достоверных корреляций было выявлено у линий A/HE и CC57BR и минимальное—у YT и PT. Однако проверка выборок коэффициентов корреляций по каждой паре сравниваемых параметров для всей популяции не выявила ее неоднородности, что позволило подсчитать объединенные параметрические (внутрилинейные) коэффициенты корреляций. Поскольку в эксперименте были использованы инбредные животные, то можно считать, что внутрилинейная изменчивость обусловлена влиянием среды.

Показано, что большинство исследуемых показателей коррелировало между собой (табл. 2). Высокой степенью достоверности ( $p < 0,01$ ) характеризовалась взаимосвязь между содержанием серотонина в различных отделах головного мозга. Можно предположить, что процесс биосинтеза серотонина в нейронах среднего мозга тесно связан с его аксоплазматическим транспортом по медиальному пучку переднего мозга, проецирующемуся на гипоталамические и лимбические структуры [8, 9], в частности гиппокамп.

Достоверная коррелятивная взаимосвязь прослеживается и между уровнями 5-ОИУК—основного метаболита серотонина—в трех исследуемых структурах. Очевидно, у интактных животных разрушение амина происходит с постоянной скоростью, зависящей в первую очередь от его концентрации в отделах мозга. Об этом свидетельствуют и достоверные коэффициенты корреляции в гипоталамусе, гиппокампе и среднем мозгу. Не было выявлено четкой взаимосвязи между содержанием серотонина и 5-ОИУК лишь в гипоталамусе, в котором содержание серотонина определяется как аксоплазматическим транзитным серотонином, поступающим через него в составе большого ассоциативного пучка к основанию концевго мозга, так и серотонином, находящимся в многочисленных терминалях. Уровень 5-ОИУК, по-видимому, зависит в основном от разрушения серотонина синаптических окончаний; отсутствие прямой функциональной связи между уровнями амина и его метаболита можно объяснить полифункциональностью этой структуры, с одной стороны, участвующей в регуляции и поддержании многих физиологических систем и состояний, а с другой, являющейся связующим звеном между молодыми и древними структурными образованиями головного мозга. В среднем мозгу и гиппокампе содержание серотонина и 5-ОИУК являются четко скоррелированными величинами ( $p < 0,001$ ).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что у интактных мышей процессы биосинтеза и распада серотонина в различных отделах головного мозга хорошо сбалансированы.

# CORRELATION BETWEEN SEROTONIN AND ITS METABOLITES LEVEL IN MOUSE BRAIN VARIOUS AREAS

KUDRYAVTSEVA N. N.

Institute of Cytology and Genetics, Academy of Sciences of the USSR, Siberian  
Branch, Novosibirsk

The amount of serotonin and its metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid has been determined in hypothalamus, hippocampus and midbrain of inbred mice of 12 strains. The correlation analysis has distinctly demonstrated an equilibrium between serotonin biosynthesis and degradation in these different brain areas.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Diaz P. M., Ngai S. H., Costa E. Adv. Pharmacol., 6, B. 75—92, 1968.
2. Udenfriend S. —In: 5-hydroxytryptamine. (Ed. Lewis), Perg. Press, p. 43—49, 1958.
3. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине М., Медицина, 334 с., 1981.
4. Bogdanski D. P., Udenfriend S. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 116, 7—8, 1956.
5. Neckers L. M., Bertilsson L., Koslow S., Meek J. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 196, 333—338, 1976.
6. Welsh J. H. Adv. Pharmacol. 6, A, 171—190, 1968.
7. Natali G. P., McRae-Dequeurce A., Chouvet G., Pujol G. F. Brain Res., 191, 191—203, 1980.
8. Dahlström A., Fuxe K. Acta physiol. scand., 62, 232, 1—55, 1965.
9. Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlström A. In: Mechanisms of release of biogenic amines. Proc. Int. Wenner-Gren, Sympos. N. Y.—L., p. 31—56, 1966.
10. Curson G., Green A. R. Br. J. Pharmacol., 39, 653—655, 1970.
11. Снедекор Дж. У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии, М., Сельхозгиз, 503 с., 1961.
12. Amin A. H., Crawford T. B., Gaddum J. H. J. Physiol. L., 126, 596—618, 1954.

Поступила 21. XII 1982