

Л.Д. Попова, І.М. Васильєва

Вміст тестостерону у плазмі крові та серотоніну в мозку агресивних і субмісивних щурів різних вікових груп

Досліджено кореляційні зв'язки між вмістом тестостерону в плазмі крові та серотоніну в гіпокампі і фронтальній корі у агресивних і субмісивних щурів різних вікових груп. У межах кожної вікової групи виявлено залежність між вмістом тестостерону та типом поведінки тварин. Найбільше значення цього показника спостерігається у агресивних тварин. Виявлено істотне зниження вмісту серотоніну у фронтальній корі та гіпокампі субмісивних самців (у середньому на 55–70 % залежно від віку) порівняно з урівноваженими та агресивними тваринами. Показано існування позитивного кореляційного зв'язку між вмістом тестостерону і серотоніну у субмісивних і агресивних тварин на відміну від негативного зв'язку в урівноважених самців. Зміна негативного кореляційного зв'язку між вмістом тестостерону та серотоніну на позитивний у сукупності зі зміною вмісту тестостерону (зниження або зростання), можливо, є однією із складових у формуванні субмісивного або агресивного (домінантного) типу поведінки відповідно.

Ключові слова: серотонін, тестостерон, агресивні і субмісивні самці, щури.

ВСТУП

Дослідження генетично детермінованих особливостей нейрогуморального статусу у тварин, схильних до агресивного або субмісивного типу поведінки, а також визначення їх специфічних маркерів має важливе значення для попередження розвитку депресивних та агресивних станів у людини. Розлади, що індукуються стресом, такі, як депресія, тривожні стани, переважають у жінок [47]. Маскулінізація мозку виявляється у дорослому стані чоловічим типом поведінки та високим рівнем агресивності. Встановлено, що статеве диференціювання мозку визначається дією тестикулярного тестостерону у критичний період перинатального розвитку [39].

Моноамінергічні системи мозку мають великий вплив на формування емоцій та поведінки у людини і тварин [5, 30, 45]. Існує багато доказів порушень у нейротрансмісії в мозку норадреналіну, серотоніну (5-HT) і дофаміну при депресії, станах

тривожності та при імпульсивній агресії [31]. Хоча й інші нейротрансмітери непрямо залучаються до депресії, існує багато доказів зниження серотонінергічної нейротрансмісії як первинного дефекту при депресії [40]. Вважають, що серотонін робить значний внесок у механізми забезпечення генетично детермінованих індивідуальних відмінностей в агресивності. Гени, які кодують головні ферменти його метаболізму у мозку (триптофангідроксилазу та моноаміноксидазу А – MAO A) та 5-HT 1A-рецептори, належать до набору генів, що модулюють агресивну поведінку [35]. Різні дослідження показують, що серотонін регулює імпульсивність і здійснює гальмівний контроль агресії [48]. Згідно з іншими роботами, навпаки, підвищення серотонінергічної трансмісії сприяє агресивності. Так, у роботі de Voer [7] було показано, що введення компаунду S-15535, який діє переважно як агоніст соматодендритних 5-HT 1A-ауторецепторів і антаго-

© Л.Д. Попова, І.М. Васильєва

ніст постсинаптичних 5-HT 1A-рецепторів, дуже ефективно знижує агресивну поведінку. Ці дані однозначно свідчать про те, що специфічні антиагресивні ефекти агоністів 5-HT 1A- та 5-HT 1B-рецепторів переважно забезпечуються швидше зменшенням, а не підвищенням серотонінової нейротрансмісії. Такі припущення узгоджуються з даними дослідження кількості 5-HT 1A-рецепторів у кортиколімбічних структурах і середньому мозку за допомогою методу позитронемісійної томографії з використанням радіоліганду. У людей з більшою агресивністю було виявлено підвищену кількість (або активність) 5-HT 1A-рецепторів у фронтальній корі [48]. Очевидно, вони є постсинаптичними, тому що 5-HT 1A-ауторецепторам властива соматодендритна локалізація [29].

Слід зазначити, що фронтальна кора та вентральний гіпокамп мають серотонінергічні проєкції [44]. Неокортекс і гіпокамп відіграють критичну роль у розвитку симптомів, що належать до когнітивного дефіциту, який виявляється у депресивних пацієнтів [9]. Фронтальна кора також бере участь у контролі тривожних станів, емоцій і поведінки [12]. Фронтальна кора є однією зі структур, з якими пов'язують контроль агресивної поведінки [4, 35].

Виходячи зі значної ролі серотонінової трансмісії у розвитку депресивних станів [40], у детермінуванні індивідуальних відмінностей в агресивності [39], ролі тестостерону у маскулінізації мозку [38] та регуляції поведінкових процесів [9], можна припустити існування тісних кореляційних зв'язків між вищезазначеними параметрами. У разі підтвердження цього припущення можна буде розглядати вміст тестостерону в плазмі крові як специфічний периферійний маркер агресивності чи субмісивності. У зв'язку з цим, нами було досліджено кореляційний зв'язок між вмістом тестостерону у плазмі крові та серотоніном у фронтальній корі і гіпокампі щурів з агресивним (домінантним) і субмісивним типами поведінки у різних вікових групах цих тварин.

МЕТОДИКА

Робота виконана на 76 щурах-самцях лінії Вістар різного віку (3-, 6- і 12-місячних), яких утримували у стандартних умовах віварію. Згідно з класифікацією вікових груп лабораторних тварин [2], щури 3-місячного віку належать до II періоду (періоду статевого дозрівання, ювенільного); щури 6- та 12-місячного до III періоду – репродуктивного (до молодого та зрілого відповідно).

Для розподілу тварин на групи з альтернативними типами поведінки було використано модель емоційного стресу "Сенсорний контакт" [1, 22]. Відповідно до цієї моделі, щури протягом 5 днів знаходилися в умовах індивідуального утримання для попередження ефекту групової взаємодії. Потім вони утримувалися 2 доби в експериментальних клітках, розділених навпіл прозорою перегородкою з отворами, що забезпечувало умови сенсорного контакту. Тестування типу поведінки починали через 2 доби після адаптації тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства. На період тестування перегородку забирали на 10 хв. Тестування проводили протягом 10 днів у другій половині дня, починаючи з 14.00 до 16.00. Відповідно до результатів тестування, тварин було розподілено на 3 групи: агресивні, урівноважені та субмісивні. Через 20 год після останнього тестування тварин декапітували.

Дослідження вмісту тестостерону проводили імуноферментним методом за допомогою наборів "Алкор Біо" (Росія). Вміст серотоніну у фронтальній корі та гіпокампі щурів визначали флуориметричним мікрометодом [41]. Для його екстракції 50 мг тканини головного мозку гомогенізували у 1,0 мл суміші HCl-бутанолу. Після центрифугування (протягом 10 хв при 2000 g) супернатант переносили до пробірки, що містила 2,0 мл гептану та 0,25 мл 0,1 M HCl. Протягом 10 хв пробірку струшували, центрифугували за тих самих умов. Після розшарування фаз водну фазу використовували для визначення

вмісту серотоніну в екстракті за власною флуоресценцією [41] на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми “Hitachi” (Японія). Довжина хвилі збудження була 303 нм, а люмінесценції – 330 нм.

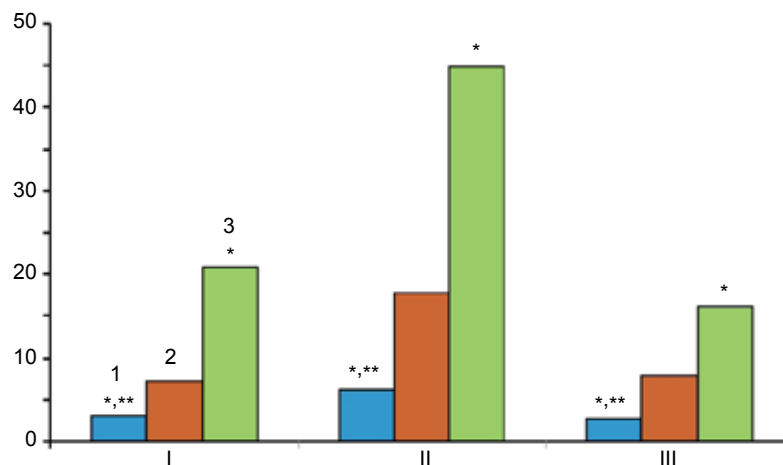
Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою пакету прикладних програм «Statistica, MS Excel» з використанням критерію Манна–Уїтні та критерію Стьюдента–Фішера, залежно від виду розподілу досліджених показників. За допомогою прикладних статистичних програм проведено їх кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту тестостерону в плазмі крові щурів виявило його залежність від типу поведінки. Незалежно від віку, у щурів з агресивним типом поведінки вміст гормону був достовірно вищим ($P < 0,05$) порівняно з тваринами із субмісивним типом поведінки (рисунок). Найбільш значні зміни спостерігались у віці тварин 6 міс. Урівноважені тварини посідали проміжне місце між агресивними та субмісивними щурами. Тестостерон впливає на рівень агресивності не тільки завдяки маскулінізації мозку. Його введення підвищує агресію у юних і дорослих самців, які підлягають фізичному провокуванню [25].

Kubala та співавт. [21] відмічають, що агресія у контексті високої загрози ініціюється тестостероном, а самці з низьким вмістом серотоніну більш агресивні у контексті низької загрози у разі, якщо вони провокуються.

Згідно з отриманими результатами у фронтальній корі та в гіпокампі субмісивних самців різного віку вміст серотоніну був значно нижчим порівняно з урівноваженими та агресивними щурами (див. табл. 1). Отримані результати узгоджуються з більшістю літературних даних про недостатність серотонінової нейротрансмісії у стані депресії [36]. Лінії щурів, у яких вміст серотоніну у фронтальній корі та стріатумі значно нижчий порівняно з іншими лініями, виявляли більш високі рівні тривожно-подібної поведінки та стрес-реактивності порівняно зі щурами з більш високим його значенням [11, 14, 49]. Слід зазначити, що як серотонін може впливати на реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) на стрес [17], так і глюкокортикоїди в мозку впливають на нейроповедінкові функції тварин [24]. Так, змінене програмування внаслідок материнського стресу або лікування глюкокортикоїдами у людини та тварин може асоціюватися з порушенням функції ГГАС, тривожністю і депресією [38]. Гіпокамп відіграє інтегруючу роль у регуляції нейроендокринної відповіді



Вміст тестостерону у плазмі крові (нмоль/л) щурів різних вікових груп (I – 3 міс, II – 6 міс, III – 12 міс) із субмісивним (1), урівноваженим (2) та агресивним (3) типами поведінки.

* $P < 0,05$ порівняно зі щурами з урівноваженим типом поведінки; ** $P < 0,05$ порівняно зі щурами з агресивним типом поведінки

Таблиця 1. Вміст серотоніну (нмоль/г тканини) в головному мозку щурів з альтернативними типами поведінки

Тип поведінки	3 міс		6 міс		12 міс	
	Медіана Me	Квартилі 25%; 75%	Медіана Me	Квартилі 25%; 75%	Медіана Me	Квартилі 25%; 75%
Фронтальна кора						
Субмісивні	2,38 ^{*,**}	2,37; 5,97	7,26 ^{*,**}	5,59; 9,85	2,98 ^{*,**}	2,98; 7,46
Урівноважені	14,93	10,75; 17,92	16,72	14,33; 20,90	13,14	13,14; 16,72
Агресивні	14,63	14,33; 20,90	18,51	16,72; 20,90	18,22 [*]	17,32; 18,81
Гіпокамп						
Субмісивні	5,15 ^{*,**}	4,12; 7,73	8,51 ^{*,**}	7,51; 11,09	4,12 ^{*,**}	3,61; 7,99
Урівноважені	13,41	11,86; 16,50	17,54	14,96; 21,15	14,96	14,44; 18,57
Агресивні	16,25 [*]	15,99; 21,66	19,08	18,57; 21,66	19,24 [*]	18,31; 21,15

*P<0,05 порівняно зі щурами з урівноваженим типом поведінки; **P<0,05 порівняно зі щурами з агресивним типом поведінки.

на стрес, зокрема на психогенний. Він є критичним у медіації глюкокортикоїдзалежного негативного зв'язку і, таким чином, сприяє контролю тривалості відповіді на стрес [18]. Зменшення гальмівного впливу гіпокампа на ГГАС призводить до її гіперактивності [32]. Зменшення вмісту серотоніну у гіпокампі субмісивних щурів, певно, сприятиме гіперактивності її у цих тварин, що в свою чергу спричинить розвиток тривожних станів [37]. Треба також зазначити, що дані літератури стосовно ролі серотоніну у розвитку агресії досить суперечливі. Так, в одних дослідженнях спостерігалася негативна [30], а в інших – позитивна кореляція [45] між агресивністю та концентрацією цього медіатора у мозку тварин. Деякою мірою таке протиріччя зумовлено тим, що при дослідженні антиагресивних ефектів агоністів різних типів серотонінових рецепторів часто не враховується їх локалізація (на постсинаптичній чи пресинаптичній мембрані). Слід зазначити, що СТ-нейротрансмісія тісно регулюється деякими ауторецепторами, які її корегують за допомогою гальмівного впливу за принципом зворотного зв'язку і локалізовані або на тілі клітини (переважно 5-НТ 1А-ауторецептори), або на аксонних терміналях (переважно 5-НТ 1В-ауторецептори) [27]. Надлишкова

експресія 5-НТ 1А-ауторецепторів залучена до зниження серотонінергічної нейротрансмісії та асоціюється з депресією та суїцидом [4, 35]. У роботі de Voer та співавт. [7] підкреслюється, що специфічні антиагресивні ефекти агоністів 5-НТ 1А- та 5-НТ 1В-рецепторів переважно забезпечуються завдяки зменшенню серотонінової трансмісії в мозку, тобто агресивність пов'язана з активацією серотонінової трансмісії. Припускається різна роль серотоніну в таких адаптивних формах агресії, як соціальне домінування (активація серотонінергічної нейротрансмісії) порівняно з аномальною формою агресії (зниження серотонінергічної нейротрансмісії) [30].

Як відомо, у чоловіків описано дві форми агресії: імпульсивна та контрольована [46]. У людей з імпульсивною агресією та у пацієнтів із суїцидальною поведінкою виявлено зниження у мозку серотонінергічної трансмісії [15]. Крім того, імпульсивна агресія у пацієнтів характеризується гіперактивністю ГГАС. Для другого типу агресії (контрольованої) характерна низька емоційна активність [15, 42]. Згідно з отриманими нами результатами, у агресивних (домінантних) самців вміст серотоніну був вищим у гіпокампі тварин ювенільного, а також у гіпокампі і фронтальній корі щурів зрілого

репродуктивного періоду (порівняно з урівноваженими) аналогічних вікових груп (див. табл. 1). Зростання вмісту серотоніну у мозку щурів може бути наслідком декількох причин: підвищення активності триптофангідроксилази, дефекту високоафінного переносника серотоніну, зменшення активності MAO A. Стосовно активності триптофангідроксилази у агресивних тварин літературні дані дуже суперечливі. Так на щурах, яких відбирали на відсутність агресивності відносно людини, було виявлено більш високу активність триптофангідроксилази-2 і підвищений вміст серотоніну порівняно з агресивними щурами [33]. У інших дослідах було виявлено зниження як активності триптофангідроксилази-2, так і агресивності у мишей, котрі були носіями мутантного гена цього фермента [23].

Високоафінний переносник серотоніну має важливе значення в регуляції вивільнення та тривалості його дії на пре- та постсинаптичні рецептори у мозку людини і тварини [42]. У мишей, нокаутних за геном високоафінного переносника серотоніну, спостерігалось зменшення видалення серотоніну з синаптичної щілини з наступним зростанням його вмісту у позаклітинній рідині у структурах переднього мозку і зниження функції ауторецепторів [26]. Ці нейрохімічні зміни асоціювалися з тривожною поведінкою [8, 13], активацією ГГАС [3, 8], розвитком депресії [16]. Парадоксальним є той факт, що зниження функції високоафінного переносника серотоніну на генетичному рівні супроводжується розвитком депресії, а його фармакологічна інактивація має анксиолітичний та антидепресантний ефекти [28]. Також було встановлено, що нокаутні миші за MAO A мали підвищений вміст позаклітинного серотоніну у префронтальній корі та гіпокампі, демонстрували посилення поведінки страху та підвищення неспецифічної агресії [10, 34]. Дуже рідкісна точкова мутація MAO A, що супроводжується зменшенням активності фермента, призводить до імпульсивної агресії також і у людини [6].

Незважаючи на те, що як зменшення активності MAO A, так і дефект гена високоафінного переносника серотоніну призводили до підвищення стрес-реактивності, підвищення агресивності спостерігалось тільки у тварин з дефіцитом цього фермента, що, можливо, зумовлено його участю в обміні не тільки серотоніну, але й катехоламінів у мозку [19].

Отримані нами результати стосовно вмісту серотоніну у субмісивних і домінантних щурів узгоджуються з даними досліджень на щурах з різним рівнем тривожності. Виявлено підвищену серотонінергічну трансмісію у мозку щурів із низькою тривожною поведінкою порівняно з високою [20]. Обидві групи щурів-самців (меншою мірою, самці з високою тривожною поведінкою) демонстрували високу агресію. У нашому дослідженні субмісивні тварини відповідають щурам із високою тривожністю, агресивні (домінантні) – з низькою. У першій групі – знижений рівень серотоніну, у другій – підвищений. Аналіз даних літератури і власних результатів дає змогу стверджувати, що зміна вмісту серотоніну (а саме зниження) у мозку важлива для розвитку субмісивності та депресії як у людини, так і у тварин [31, 36].

Виявлено тісний негативний кореляційний зв'язок між вмістом тестостерону в плазмі крові та серотоніну у мозку (гіпокампі і фронтальній корі) у двох вікових групах урівноважених самців (у ювенільному та молодому репродуктивному періоді). В урівноважених самців зрілого репродуктивного періоду кореляційний зв'язок не спостерігався (табл. 2).

У щурів молодого та зрілого репродуктивного періоду з агресивним і субмісивним типами поведінки був тісний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом тестостерону у плазмі крові та серотоніном у фронтальній корі і у гіпокампі мозку (див. табл. 2). Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, згідно з якими тестостерон, перетворюючись на естрадіол, підвищував актив-

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції між вмістом тестостерону в плазмі крові та серотоніну у головному мозку щурів різних вікових груп з альтернативними типами поведінки

Група тварин	3 міс	6 міс	12 міс
Фронтальна кора			
Урівноважені	-0,75*	- 0,75*	-0,22
Субмісивні	- 0,48	+ 0,74*	+ 0,92*
Агресивні	+ 0,64*	+ 0,79*	+ 0,76*
Гіпокамп			
Урівноважені	-0,71*	- 0,69*	-0,15
Субмісивні	- 0,43	+ 0,74*	+ 0,88*
Агресивні	+ 0,48	+ 0,76*	+ 0,73*

*P<0,05.

ність серотонінергічних нейронів і щільність 5-HT 2A-рецепторів у передній фронтальній, передній нюховій корі, а також у прилеглому ядрі (nucleus accumbens), тобто в лімбічних структурах мозку [12].

Таким чином, у субмісивних та агресивних щурів спостерігається позитивна кореляція між вмістом тестостерону у крові та серотоніну у мозку. Проте у субмісивних тварин вміст тестостерону був низьким, а тому і вміст серотоніну був зменшеним, а у агресивних – високим. Можна припустити, що зміна кореляційного зв'язку між вмістом тестостерону та серотоніну у сукупності з відмінностями вмісту тестостерону є важливою складовою у формуванні субмісивного або домінантного типу поведінки. Показана пряма залежність між типом поведінки та вмістом тестостерону у крові тварин у межах кожної вікової групи. Найвищий вміст тестостерону зареєстрований нами у щурів-самців з агресивним (домінантним) типом поведінки. Дефіцит серотоніну у мозку (фронтальній корі і гіпокампі) має істотне значення у формуванні субмісивного типу поведінки тварини. Крім того, зміна негативного кореляційного зв'язку між вмістом тестостерону та серотоніну на позитивний у сукупності зі змінами самого вмісту тестостерону крові щурів-самців (зменшенням або зростанням) може бути однією з складових у формуванні, відповідно, субмісивного або домінантного типу поведінки.

Л.Д. Попова, И.М. Васильева

СОДЕРЖАНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И СЕРОТОНИНА В МОЗГУ АГРЕССИВНЫХ И СУБМИССИВНЫХ КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Изучены корреляционные связи между содержанием тестостерона в плазме крови и серотонина в гиппокампе и фронтальной коре у агрессивных и субмиссивных крыс разных возрастных групп. В пределах каждой возрастной группы обнаружена зависимость между содержанием тестостерона и типом поведения животных. Наибольшее содержание тестостерона наблюдалось у агрессивных самцов. Обнаружено существенное понижение содержания серотонина во фронтальной коре и гиппокампе субмиссивных самцов (в среднем на 55–70 %, в зависимости от возраста) по сравнению с уравновешенными и агрессивными. Показано существование положительной корреляционной связи между содержанием тестостерона и серотонина у субмиссивных и агрессивных животных, в отличие от отрицательной связи у уравновешенных самцов. Изменение отрицательной корреляционной связи между тестостероном и серотонином на положительную в совокупности с изменением содержания тестостерона (уменьшением или возрастанием), возможно, является одной из составляющих в формировании, соответственно, субмиссивного или агрессивного (доминантного) типа поведения.

Ключевые слова: серотонин, тестостерон, агрессивные, субмиссивные самцы, крысы.

L.D. Popova, I.M. Vasylyeva

BLOOD PLASMA TESTOSTERONE AND BRAIN SEROTONIN LEVELS IN AGGRESSIVE AND SUBMISSIVE RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Correlation between the level of testosterone in blood plasma and serotonin content in hippocampus and frontal cortex

was investigated in aggressive and submissive rats of different age groups. Dependence of the testosterone level on behavior type was found. The highest testosterone level was observed in aggressive animals. In submissive males we found considerable decrease of the serotonin level in frontal cortex and hippocampus as compared with balanced and aggressive ones. The positive correlation between testosterone and serotonin levels was shown in submissive and aggressive animals in contrast to the negative correlation in balanced males. The change in negative correlation between the testosterone and serotonin content into positive one in the aggregate with the decrease or the increase of testosterone level is likely to be one of the components in formation of submissive and aggressive (dominant) behavior type, respectively.

Key words: serotonin, testosterone, submissive and aggressive males, rats.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильєва І.М., Попова Л.Д. Оптимізація вибору контролю при використанні моделі “сенсорного контакту” // Експерим. і клініч. медицина. – 2010. – **48**, № 3. – С. 37–40.
2. Западнюк І.П., Западнюк В.И., Захарія Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. – К.: Вища школа, – 1983. – 383 с.
3. Adamec R., Burton P., Blundell J., Murphy D.L., Holmes A. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice // *Behav. Brain Res.* – 2006. – **170**. – P. 126–140.
4. Albert P.R., Francois B.L., Millar F.M. Transcriptional dysregulation of 5-HT_{1A} autoreceptors in mental illness // *Mol Brain.* – 2011. – **4**. – P. 21.
5. Briley M., Moret C. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors / *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2010. – **6**. – P. 647–655.
6. Brunner H.G., Nelen M., Breakefield X.O., Ropers H.H., van Oost B.A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase // *Science.* – 1993. – **262**. – P. 578–580.
7. de Boer S. F., Koolhaas J. M. 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – **526**, № 1–3. – P. 125–139.
8. Carroll J.C., Boyce-Rustay J.M., Millstein R., Yang R., Wiedholz L.M., Murphy D.L., Holmes A. Effects of mild early life stress on abnormal emotion-related behaviors in 5-HTT knockout mice // *Behav. Genet.* – 2007. – **37**. – P. 214–222.
9. Dranovsky A., Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – **59**. – P. 1136–1143.
10. Dubrovina N.I., Popova N.K., Gilinskii M.A., Tomilenko R.A., Seif I. Acquisition and extinction of a conditioned passive avoidance reflex in mice with genetic knockout of monoamine oxidase // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2006. – **36**. – P. 335–339.
11. Dulawa S.C., Holick K.A., Gundersen B., Hen R. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – **29**. – P. 1321–1330.
12. Ferris C. F., Delville Y. Vasopressin and serotonin interactions in the control of agonistic behavior // *Psychoneuroendocrinology.* – 1994. – **9**, № 5-7. – P. 593–601.
13. Fox M.A., Andrews A.M., Wendland J.R., Lesch K.P., Holmes A., Murphy D.L. A pharmacological analysis of mice with a targeted disruption of the serotonin transporter // *Psychopharmacology (Berl).* – 2007. – **195**. – P. 147–166.
14. Hackler E.A., Airey D.C., Shannon C.C., Sodhi M.S., Sanders-Bush E. 5-HT_{2C} receptor RNA editing in the amygdala of C57BL/6J, DBA/2J, and BALB/cJ mice // *Neurosci. Res.* – 2006. – **55**. – P. 96–104.
15. Haller J., Kruk M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2006. – **30**, № 3 – P. 292–303.
16. Hariri A.R., Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function // *Trends Cogn. Sci.* – 2006. – **10**. – P. 182–191.
17. Herman J.P., Ostrander M.M., Mueller N.K., Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2005. – **29**. – P. 1201–1213.
18. Herman J.P., Mueller N.K. Role of the ventral subiculum in stress integration // *Behav. Brain Res.* – 2006. – **174**. – P. 215–224.
19. Holmes A. Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2008. – **32**, № 7. – P. 1293–1314.
20. Keck M.E., Sartori S.B., Welt T., Muller M.B., Ohl F., Holsboer F., Landgraf R., Singewald N. Differences in serotonergic neurotransmission between rats displaying high or low anxiety/depression-like behaviour: effects of chronic paroxetine treatment // *J. Neurochem.* – 2005. – **92**. – P. 1170–1179.
21. Kubala R.H., McGinnis M.Y., Anderson G.M., Lumia A.R. The effects of an anabolic androgenic steroid and low serotonin on social and non-social behaviors in male rats // *Brain Res.* – 2008. – **1232**, №26. – P. 21–29.
22. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors male mice // *Aggres. Behav.* – 1991. – **17**, № 5. – P.285–291.
23. Kulikov A.V., Osipova D.V., Naumenko V.S., Popova N.K. Association between Tph 2 gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains // *Genes. Brain. Behavior.* – 2005. – **4**, № 8. – P. 482–485.
24. Lee S., Jeong J., Kwak Y., Park S.K. Depression research: where are we now? // *Mol. Brain.* – 2010. – **3**. – P. 8.
25. Lumia A.R., McGinnis M.Y. Impact of anabolic androgenic steroids on adolescent males // *Physiol Behav.* – 2010. –

- 100, № 3. – P. 199–204.
26. Mathews T.A., Fedele D.E., Coppelli F.M., Avila A.M., Murphy D.L., Andrews A.M. Gene dose-dependent alterations in extraneuronal serotonin but not dopamine in mice with reduced serotonin transporter expression // *J. Neurosci. Methods.* – 2004. – **140**. – P.169–181.
 27. Mc Devitt R.A., Neumaier J.F. Regulation of dorsal raphe nucleus function by serotonin autoreceptors: a behavioral perspective // *J. Chem. Neuroanat.* – 2011. – **41**, № 4. – P. 234–246.
 28. Millan M.J. The neurobiology and control of anxious states // *Prog. Neurobiol.* – 2003. – **70**. – P. 83–244.
 29. Morikawa H., Manzoni O.J., Crabbe J.C., Williams J.T. Regulation of central synaptic transmission by 5-HT(1B) auto- and heteroreceptors // *Mol. Pharmacol.* – 2000. – **58**. – P. 1271–1278.
 30. Neumann I.D., Alexa H. Veenema, Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: Social context and neurobiological links // *Front. Behav. Neurosci.* – 2010. – № 4. – P. 1–12.
 31. Oquendo M.A., Mann J.J. The biology of impulsivity and suicidality // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2000. – **23**, № 1. – P. 11–25.
 32. Parker K.J., Schatzberg A.F., Lyons D.M. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression // *Horm. Behav.* – 2003. – **43**. – P. 60 – 66.
 33. Popova N.K., Kulikov A.V., Nikulina E.M., Kozlachkova E.Y., Maslova G.B. Serotonin metabolism and serotonergic receptors in Norway rats selected for low aggressiveness to man // *Aggressive Behav.* – 1991. – **14**. – P. 207 – 213.
 34. Popova N.K., Vishnivetskaya G.B., Ivanova E.A., Skrinetskaya J.A., Seif I. Altered behavior and alcohol tolerance in transgenic mice lacking MAOA: a comparison with effects of MAO A inhibitor clorgyline // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2000. – **67**. – P. 719–727.
 35. Popova N.K. From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin // *Neurosci Behav Physiol.* – 2008. – **38**, № 5. – P. 471–475.
 36. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depress Anxiety.* – 2000. – **12**, Suppl. 1. – P. 2–19.
 37. Reul J.M., Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression // *Curr Opin Pharmacol.* – 2002. – **2**. – P. 23–33.
 38. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V., Sinityn P.V., Lymareva A.A. Prenatal dexamethasone prevents early and long-lasting neuroendocrine and behavioral effects of maternal stress on male offspring // *Фізіол. журн.* – 2008. – **54**, № 5. – P. 28–39.
 39. Roselli C.E., Lice M., Hurn H.D. Brain aromatization: classical roles and new perspectives // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – **27**, № 3. – P. 207–217.
 40. Rot M., Mathew S.J., Charney D.S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder // *CMAJ.* – 2009. – **108**, № 3 – P. 305–313.
 41. Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H., Waser P.G., Hefti F.A. Fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in milligram amount of brain tissue // *Biochem. Pharmacol.* – 1974. – **23**, № 17. – P. 2337–2446.
 42. Summers C.H., Winberg S. Interactions between the neural regulation of stress and aggression // *J. Exp. Biol.* – 2006. – **209**. – P. 4581–4589.
 43. Torres G.E., Amara S.G. Glutamate and monoamine transporters: new visions of form and function // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2007. – **17**. – P. 304–312.
 44. Trillat A. C., Malagie I., Sceaux K., Pons D. Regulation of serotonin release in the frontal cortex and ventral hippocampus of homozygous mice lacking 5-HT1B receptors: in vivo microdialysis studies // *Neurochem.* – 1997. – **69**, № 5. – P. 2019–2025.
 45. van Der Vegt B.J. Lieuwes N., Cremers T.I., de Boer S.F., Koolhaas J.M. Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats // *Horm. Behav.* – 2003. – **44**, № 3. – P. 199–208.
 46. Vitiello B., Stoff D.M. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1997. – **36**. – P. 307–315.
 47. Weiser M.J., Goel N., Sandan U.S., Bale T.L., Handa R.J. Androgen regulation of corticotropin-releasing receptor 2 (CRHR2) mRNA expression and receptor binding in the rat brain // *Exp. Neurol.* – 2008. – **214**, № 1. – P. 62–68.
 48. Witte A.V., Flucl A., Stein P., Savli M., Mien L.K., Wadsak W., Spindelegger C., Moser U., Fink M., Hahn A., Mitterhauser M., Klitter K., Kasper S., Lanzenberger R. Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects // *Hum Brain Mapp.* – 2009. – **30**, № 8. – P. 2558–2570.
 49. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T. D., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis // *Science.* – 2004. – **305**. – P. 217.

Харків. нац. мед. ун-т, Україна
E-mail: popova_ld@ukr.net

Матеріал надійшов
до редакції 19.10.2012