

## ОБЪЕМ ГИППОКАМПА И СПЕКТР НЕЙРОМЕТАБОЛИТОВ У ЗРЕЛЫХ СЕРЫХ КРЫС (*RATTUS NORVEGICUS*), СЕЛЕКЦИОНИРУЕМЫХ ПО РЕАКЦИИ НА ЧЕЛОВЕКА: ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ СОЦИАЛЬНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

© 2023 г. С. Г. Шихевич<sup>1</sup>, А. Е. Акулов<sup>1</sup>, Р. В. Кожемякина<sup>1</sup>,  
М. П. Мошкин<sup>1</sup>, Ю. Э. Гербек<sup>1</sup>, Р. Г. Гулевич<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

\*e-mail: gulevich@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 15.11.2022 г.

После доработки 30.12.2022 г.

Принята к публикации 10.01.2023 г.

Ранее методом магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) было показано, что в дорзальном гиппокампе у самцов крыс, селекционируемых на агрессивное поведение по отношению к человеку, понижено содержание  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), N-ацетиласпартата и креатинина совместно с фосфокреатинином, но повышено содержание фосфорилэтаноламина по сравнению с самцами, селекционируемыми на ручное поведение. В данной работе исследовали влияние ранней социальной нестабильности на объем гиппокампа и спектр нейрометаболитов в дорзальном гиппокампе у взрослых агрессивных, ручных и неселекционируемых крыс. Условия социальной нестабильности состояли из более раннего отъема от матери, содержания самцов одного и того же поведения в парах до 3-х месячного возраста и ежедневной замены соседей по клетке с 19-го по 25-й день жизни. В контрольной группе крысят отнимали от матерей на 30 день, они содержались по 4–5 самцов в клетке до 3 мес. Показано, что у агрессивных крыс как абсолютный, так относительный объем гиппокампа был меньше, чем у ручных, тогда как условия социальной нестабильности не влияли на этот параметр. В экспериментальной группе только у агрессивных крыс отмечали понижение содержания фосфорилэтаноламина и повышение аланина в дорзальном гиппокампе по сравнению с контрольными животными, что может быть связано с понижением стресс-реакции у этих животных, которое наблюдали ранее. Из полученных результатов следует, что агрессивные крысы более чувствительны к условиям социальной нестабильности. Кроме того, условия ранней нестабильности и отбор на агрессивное поведение оказывали разнонаправленное влияние как на метаболизм фосфорилэтаноламина, так и на интегральные характеристики метаболического профиля в дорзальном гиппокампе.

**Ключевые слова:** крыса, агрессия, гиппокамп, магнитно-резонансная томография, нейрометаболит

**DOI:** 10.31857/S0044452923020055, **EDN:** BIN1QT

Известно, что гиппокамп вовлечен в регуляцию эмоционального состояния, стресс-реактивности и агрессивности [1, 2]. Согласно клиническим наблюдениям у пациентов с пограничным нарушением личности (BPD), для которых характерны импульсивная агрессия и эмоциональная дисрегуляция, меньше объем гиппокампа, чем в контроле [3, 4]. Уменьшение объема гиппокампа у пациентов, ментальные расстройства которых вызваны стрессом (депрессия, пост-травматический синдром и пограничное нарушение личности), связывают с повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [5, 6].

Исследования на двух линиях крыс показали, что у самцов с пониженной тревожностью (LAB) меньше относительный объем гиппокампа (или

нормализованный к объему мозга) и повышена межсамцовая агрессивность по сравнению с самцами, для которых характерна повышенная тревожность (HAB) [7, 8]. Согласно данным польских исследователей у диких Варшавских крыс (*Rattus norvegicus*) относительный объем гиппокампа меньше, чем у инбредных лабораторных крыс [9]. Поскольку после лабораторизации крыс агрессивность ослабевает, эти результаты могут свидетельствовать о меньшем объеме гиппокампа у более агрессивных диких, чем у лабораторных крыс.

Развитие гиппокампа, как миндалины и префронтальной коры, продолжается в adolescentном периоде, для которого характерна повышенная уязвимость к разным стрессирующим воздействиям и, в частности, социальным нарушениям

[10]. С помощью магнитно-резонансной томографии и спектроскопии регистрируют морфометрические и нейрометаболические изменения в разных областях гиппокампа под влиянием стрессирующих условий на ранних этапах развития как у человека, так и животных [11, 12]. Так, после неблагоприятных событий, связанных с насилием в детском возрасте, наблюдали уменьшение размеров гиппокампа у взрослых [11]. У обезьян, содержащихся в раннем возрасте с матерями, которым периодически приходилось искать пищу, спустя несколько лет наблюдали понижение соотношения N-ацетил аспартата (NAA) к холину в левой медио-темпоральной области гиппокампа [13] и уменьшение левой половины гиппокампа [12]. Вместе с тем незначительные или непродолжительные изменения социальных условий в подростковом периоде могут приводить к привыканию и адаптации без каких-то отклонений у взрослых [14].

Исследования на серых крысах, селекционируемых на агрессивное и толерантное отношение к человеку, могут внести вклад в понимание особенностей влияния ранних социальных условий на функциональные параметры гиппокампа у взрослых животных с разными поведенческими фенотипами. Ранее было показано, что уровень активности гипоталамо-надпочечниковой системы и межсамцовой агрессии в тесте резидент-интродер у агрессивных самцов выше, чем у ручных [15–17]. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) было обнаружено, что в дорзальном гиппокампе у агрессивных крыс понижено содержание  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), N-ацетиласпартата и креатинина совместно с фосфокреатином, но повышено содержание фосфорилэтанолamina по сравнению с ручными [18]. Условия ранней социальной нестабильности, а именно парное содержание самцов и ежедневно меняющиеся соседи по клетке вызывали понижение реакции на стресс у агрессивных и пролонгацию латентного периода агрессии у неселекционированных самцов по сравнению с соответствующими контрольными крысами [19].

Можно было предполагать, что отбор по поведению, как и социальные условия влияют не только на метаболические, но и морфометрические параметры гиппокампа у взрослых животных. Целью данной работы было исследование влияния изменений ранних социальных условий на объем гиппокампа и спектр нейрометаболитов в дорзальном гиппокампе у взрослых ручных, агрессивных и неселекционированных крыс.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили в Центре коллективного пользования (ЦКП) “Виварий конвенциональных животных” ИЦиГ, Новосибирск на

3-месячных самцах серых крыс (*Rattus norvegicus*) двух уникальных популяций, селекционируемых на повышение и отсутствие агрессивной реакции на человека в течение 78 поколений. Животные из этих популяций далее будут называться агрессивными и ручными соответственно. Поведение оценивали в баллах в так называемом тесте на перчатку. В качестве контроля использовали неселекционированных самцов 7–8 поколений разведения в условиях вивария. Животных содержали в металлических клетках (50 × 40 × 30 см) в условиях естественного фотопериода и свободного доступа к воде и пище.

Условия ранней социальной нестабильности заключались в более раннем отъеме от матери, парном содержании самцов в клетке и ежедневной замене соседей по клетке, что с небольшими модификациями представляли условия, описанные ранее [20, 21]. Экспериментальных самцов одного и того же поведенческого фенотипа, но из разных пометов рассаживали в клетки попарно на 19-й день жизни или первый день замены соседей (рис. 1). Были сформированы по 6 исходных пар ручных, агрессивных и неселекционированных самцов. Итого в условиях социальной нестабильности содержалось 36 опытных самцов. На ухо каждого животного наносили идентификационный номер. На второй день по одному самцу из каждой клетки пересаживали в соседние. На третий день в результате пересадки второго самца из исходной пары к своему прежнему соседу первоначальная пара восстанавливалась. Такие замены соседей проводили ежедневно в течение 6 дней с 10 до 14 ч. Экспериментальных самцов содержали в парах до 3-месячного возраста. Контрольных животных содержали в стандартных социальных условиях до 3-месячного возраста. По 12 контрольных самцов каждого поведенческого фенотипа отсаживали от матерей на 30-й день жизни по 4–5 в одну клетку, но не менее двух из одного помета. Всего в контрольных условиях содержалось 36 самцов.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили на горизонтальном томографе с напряженностью магнитного поля 11.7 Тесла (Bruker, BioSpec 117/16 USR, Германия). За 15 мин до проведения процедуры сканирования животных наркотизировали внутрибрюшинным введением 10%-ного тиопентала (0.1 мл на 100 г массы тела). Для томографических исследований из каждой исходной группы были взяты случайным образом по 8–9 животных. Всего в томографических исследованиях участвовали 49 самцов крыс. Информация о морфологии головного мозга получена на основе T2-взвешенных изображений, зарегистрированных с использованием метода RARE (rapid acquisition with relaxation enhancement). Сканирования выполнены в трех проекциях: аксиальной, сагитальной и коронарной. Измерение структур головного мозга проводили при помощи программы

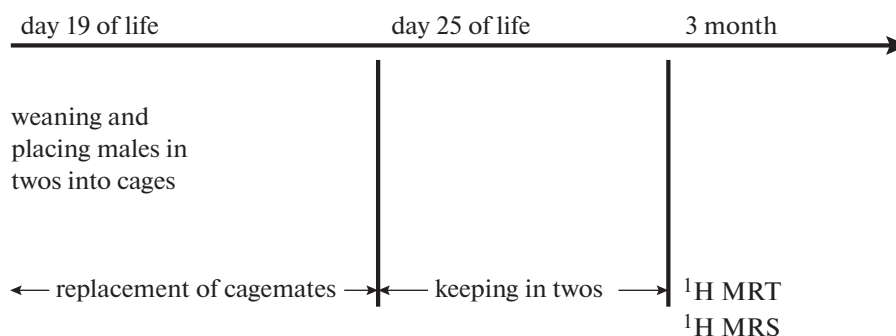


Рис. 1. Схема эксперимента.

ParaVision 5, опции ROI (Region of Interest). Площадь среза высчитывали по формуле:  $S = (N_{\text{pixel}} \times 0.00013689) \times 10 \text{ см}^2$ , где  $S$  — площадь,  $N_{\text{pixel}}$  — число пикселей. На снимках МРТ измеряли объемы мозга и гиппокампа.

Дорзальная область гиппокампа, исследуемая методом магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), показана на рис. 2. МРС-исследования проводили на тех же самцах крыс, что и МРТ-исследования. Для правильного позиционирования спектроскопических вокселей, размер которых составлял  $2 \times 3 \times 2.5 \text{ мм}$ , были использованы полученные на этих же животных изображения магнитно-резонансной томографии. Все протонные спектры получены с помощью одновоксельной спектроскопии методом STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode Spectroscopy). Перед каждым спектроскопическим измерением проводили настройку однородности магнитного поля в пределах выбранного вокселя с помощью методики Fast-Mar. Для обработки экспериментальных спектров МРС была разработана специализированная компьютерная программа. Принцип работы программы подробно описан в статье Мошкина и соавт. [22]. Полученные спектры содержали пики следующих соединений: мио—инозитол, креатинин совместно с фосфокреатином, глутамат совместно с глутамином, таурин, холиновые компоненты, аспартат, N-ацетиласпартат,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), лактат, аланин, фосфорилэтанол-амин. Содержание метаболитов оценивали в процентах от их общего количества.

Полученные данные анализировали с помощью программы Statistica 8. В основном значения исследуемых параметров представлены в виде средних и ошибок средних ( $M \pm m$ ). Только на рис. 3 результаты представлены в виде box-plot с максимальными, минимальными и медианными значениями параметров, где в пределах границы бокса располагается 50% полученных результатов для данной выборки, от минимальных значений до нижней границы бокса — 25% результатов, как и от максимальных значений до верхней границы бок-

са. Влияние факторов поведенческого фенотипа и экспериментальных условий на исследуемые параметры определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверность различий между группами животных оценивали с помощью post hoc-тестов (Fisher LSD). Число исходных переменных, характеризующих относительное содержание нейрометаболитов, уменьшали методом дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов (PLS-DA). Корреляции осей PLS-DA с метаболитами оценивали методом Пирсона.

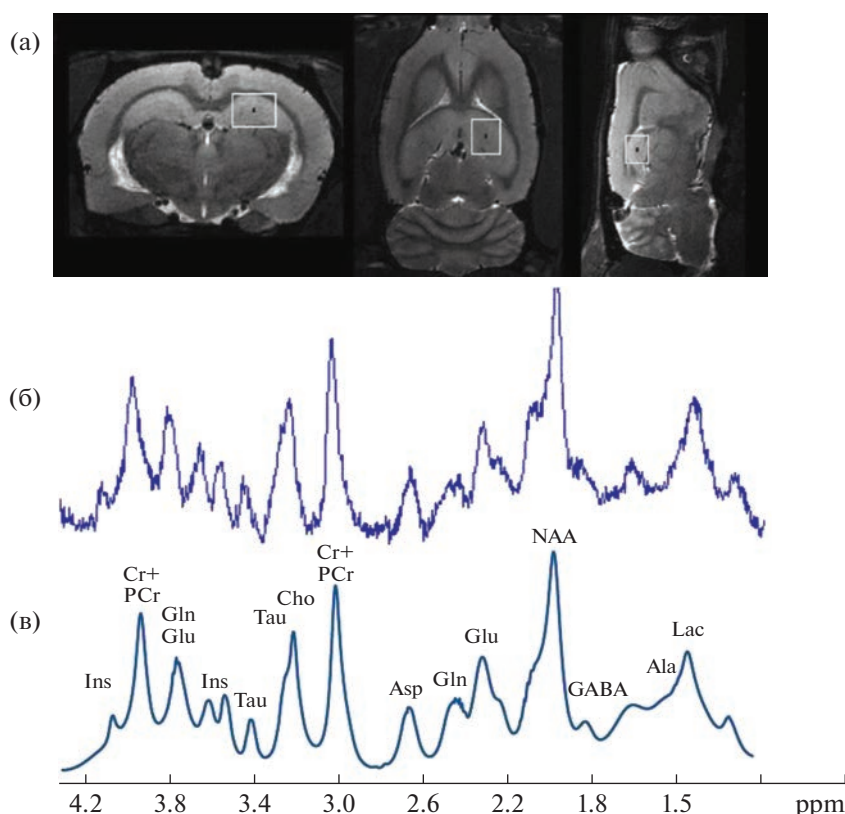
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные по массе тела представлены в табл. 1. Как в контрольных, так и в экспериментальных группах тела у 3-месячных неселекционированных крыс был, меньше, чем у агрессивных и ручных ( $p < 0.001$ ), а у агрессивных меньше, чем у ручных ( $p < 0.01$ ) (табл. 1). Условия ранней социальной нестабильности не влияли на массу тела у самцов разных поведенческих фенотипов.

Данные по объему мозга, абсолютному и относительному объему гиппокампа представлены на рис. 3. Факторы поведенческого фенотипа и экспериментальных условий достоверно влияли на объем мозга ( $F_{2,43} = 6.72, p < 0.01$  и  $F_{1,43} = 4.59, p < 0.05$  соответственно). Взаимодействие факторов также было достоверно ( $F_{2,43} = 3.85, p < 0.05$ ).

В контрольной группе у агрессивных самцов объем мозга был меньше, чем у ручных ( $p < 0.01$ ) и неселекционированных ( $p < 0.001$ ) (рис. 3), тогда как экспериментальные условия вызывали увеличение объема мозга у агрессивных крыс по сравнению с контролем ( $p < 0.01$ ), тем самым различия, наблюдаемые в контрольной группе между агрессивными и остальными поведенческими фенотипами, нивелировались.

Данные по относительному объему мозга представлены в табл. 1. Фактор поведенческого фенотипа достоверно влиял на относительный объем мозга ( $F_{2,43} = 69.56, p < 0.001$ ), тогда как экспери-



**Рис. 2.** Расположение области регистрации  $^1\text{H}$  спектра нейрометаболитов в головном мозге крыс в трех ортогональных плоскостях (аксональной, сагитальной и корональной) (а),  $^1\text{H}$  спектр до обработки (б),  $^1\text{H}$  спектр после обработки (с). Обозначения: Ins – мио-инозитол; Cr – креатинин; PCr – фосфокреатинин; Glu – глутамат; Gln – глутамин; Tau – таурин; Cho – холин-производные; Asp – аспарат; Ala – аланин; Lac – лактат; NAA – N-ацетиласпарат; GABA –  $\gamma$ -аминомасляная кислота.

ментальные условия не влияли на этот параметр ( $F_{1,43} = 2.39$ ,  $p > 0.05$ ). Взаимодействие факторов было недостоверно ( $F_{2,43} = 0.74$ ,  $p > 0.05$ ). Как в контрольной, так и экспериментальной группах этот показатель был достоверно выше у неселекционированных крыс, чем у ручных и агрессивных ( $p < 0.001$  в обоих случаях), но не отличался у ручных и агрессивных.

Фактор поведенческого фенотипа достоверно влиял на абсолютный объем гиппокампа ( $F_{2,43} =$

$= 9.82$ ,  $p < 0.001$ ), но не фактор экспериментальных условий ( $F_{1,43} = 0.91$ ,  $p > 0.05$ ). Взаимодействие этих факторов было недостоверно ( $F_{2,43} = 2.58$ ,  $p > 0.05$ ). В контрольной группе абсолютный объем гиппокампа у агрессивных самцов был меньше, чем у неселекционируемых и ручных ( $p < 0.001$  – в обоих случаях).

Фактор поведенческого фенотипа достоверно влиял и на относительный объем гиппокампа ( $F_{2,43} = 4.5$ ,  $p < 0.05$ ), но не фактор эксперименталь-

**Таблица 1.** Масса тела и относительный объем мозга у 3-х месячных неселекционированных, агрессивных и ручных крыс в контрольной и экспериментальной группах

|                      | Неселекционированные крысы |                    | Агрессивные крысы     |                       | Ручные крысы           |                         |
|----------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
|                      | контроль                   | опыт               | контроль              | опыт                  | контроль               | опыт                    |
| Масса тела (г)       | 223.13 $\pm$ 13.09         | 210.00 $\pm$ 13.40 | 316.25 $\pm$ 11.81*** | 315.11 $\pm$ 14.57*** | 372.13 $\pm$ 12.49***& | 379.50 $\pm$ 20.60***&& |
| Объем мозга/вес тела | 8.89 $\pm$ 0.47            | 9.17 $\pm$ 0.42    | 4.99 $\pm$ 0.53***    | 5.96 $\pm$ 0.27***    | 5.00 $\pm$ 0.26***     | 5.15 $\pm$ 0.14***      |

\*\*\* –  $p < 0.001$  по сравнению с неселекционированными самцами, & –  $p < 0.05$  and && –  $p < 0.01$  по сравнению с агрессивными самцами.

В каждой группе было по 8–9 животных.

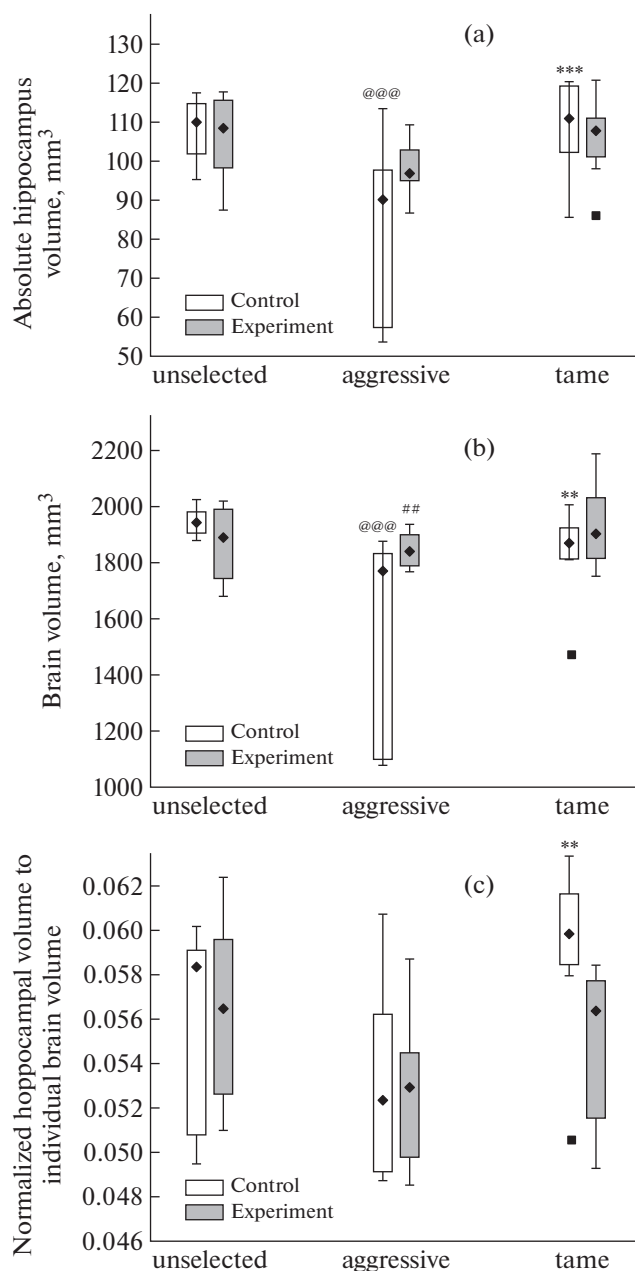
ных условий ( $F_{1,43} = 1.32, p > 0.05$ ). Взаимодействие этих факторов было недостоверно ( $F_{2,43} = 1.69, p > 0.05$ ). В контрольной группе относительный объем гиппокампа у агрессивных самцов был меньше, чем у ручных ( $p < 0.05$ ) (рис. 3).

PLS дискриминантный анализ процентов нейрометаболитов в гиппокампе показал, что в контроле агрессивные крысы значительно отличаются от ручных и неселекционируемых, тогда как последние не отличаются от ручных (рис. 4а). Судя по изменению нейрометаболитов в гиппокампе, исследуемые поведенческие группы отличаются по реакции на экспериментальные условия. Поскольку у агрессивных крыс такие изменения наиболее заметны, различия между агрессивными и другими поведенческими фенотипами, наблюдаемые в контроле, нивелируются (рис. 5а).

На рис. 4б и 5б представлены корреляции отдельных метаболитов по осям Y1 и Y2, которые показывают индивидуальный вклад каждого метаболита в интегральные характеристики метаболического профиля. В контрольной группе N-ацетиласпартат, аланин, производные холина и креатинин совместно с фосфокреатином вносят положительный вклад по оси Y1, тогда как аспартат, лактат и фосфорилэтанолламин — отрицательный. По оси Y2 положительный вклад вносит ГАМК, а глутамат совместно с глутамином и таурин — отрицательный. Экспериментальные условия изменяют вклад отдельных метаболитов по оси Y1 и Y2 по сравнению с контролем. Отрицательного вклада метаболитов нет по обоим осям. Вклад аспартата, лактата и фосфорилэтанолламина по оси Y1 и глутамата совместно с глутамином по оси Y2 становится положительным, тогда как в контроле был отрицательным. Кроме того, N-ацетиласпартат и креатинин совместно с фосфокреатином вносят вклад по оси Y1 в контроле и по оси Y2 — в экспериментальной группе.

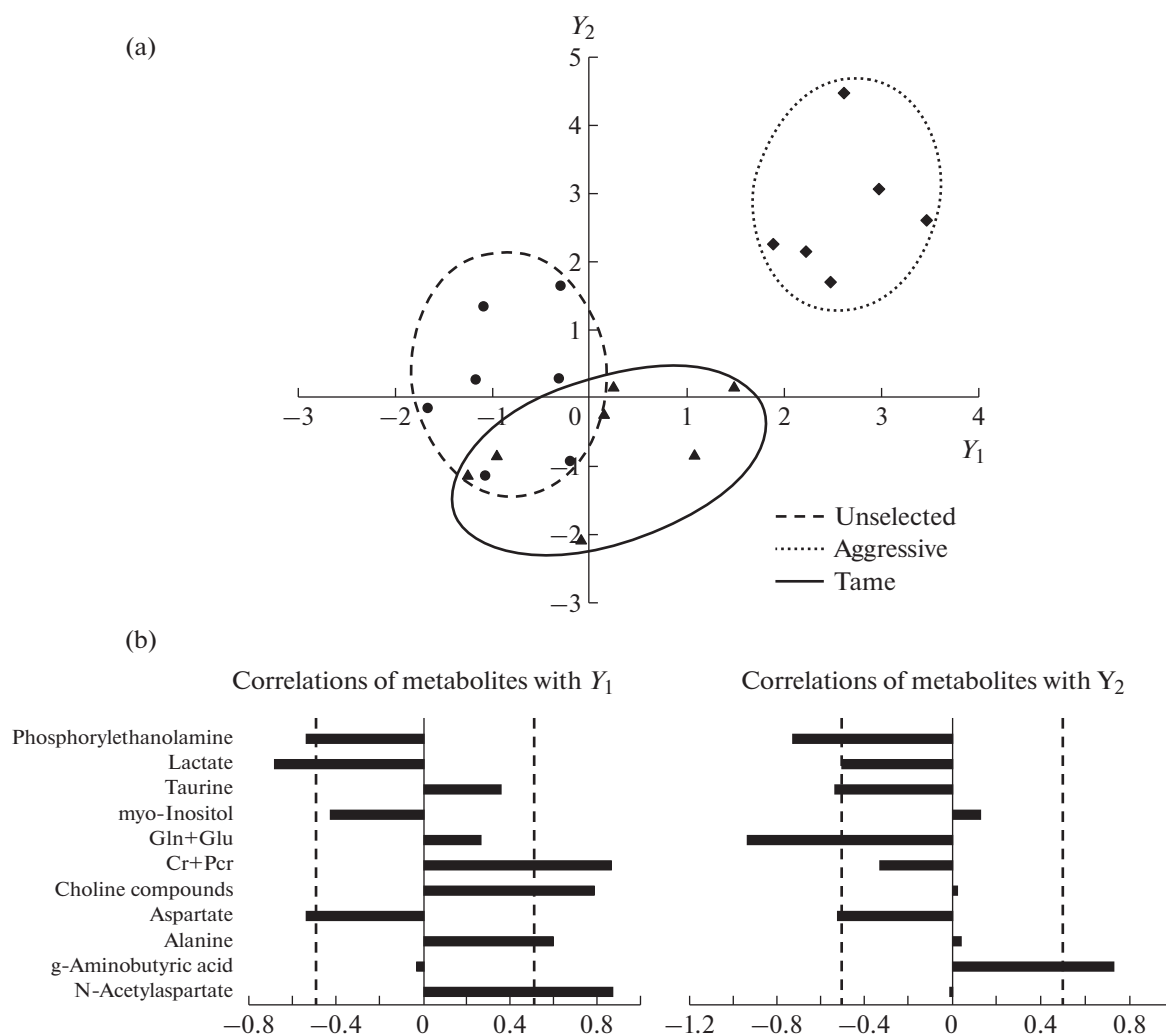
Данные по содержанию отдельных нейрометаболитов в дорзальном гиппокампе у крыс представлены в табл. 2. Фактор поведенческого фенотипа влиял на процент N-ацетиласпартата ( $F_{2,43} = 12.38, p < 0.001$ ), ГАМК ( $F_{2,43} = 8.01, p < 0.01$ ), креатинина совместно с фосфокреатином ( $F_{2,43} = 13.41, p < 0.001$ ), лактата ( $F_{2,43} = 5.38, p < 0.01$ ) и фосфорилэтанолламина ( $F_{2,43} = 6.03, p < 0.01$ ). В то время как фактор экспериментальных социальных условий оказывал влияние только на процент фосфорилэтанолламина ( $F_{1,43} = 5.39, p < 0.05$ ). Взаимодействие этих факторов было недостоверно. По данным однофакторного дисперсионного анализа экспериментальные социальные условия влияли на процент аланина у крыс независимо от поведенческого фенотипа ( $F_{1,47} = 5.06, p < 0.05$ ).

На основании парных сравнений средние уровни всех исследуемых нейрометаболитов в кон-



**Рис. 3.** Объем гиппокампа у неселекционированных, агрессивных и ручных крыс в контрольной и экспериментальной группах. (а) — абсолютный объем гиппокампа, (б) — объем мозга, (с) — относительный объем гиппокампа. @@@ —  $p < 0.001$  to compare to unselected, \*\*\* —  $p < 0.001$  and \*\* —  $p < 0.01$  as compared to aggressive, ## —  $p < 0.01$  as compared to the control group. В каждой группе было по 8–9 животных.

трольной группе ручные крысы достоверно не отличались от неселекционированных. В контрольной группе у агрессивных крыс процент ГАМК, N-ацетиласпартата и производных холина был ниже, чем у ручных ( $p < 0.05, p < 0.01$  и  $p < 0.05$  соответственно), тогда как процент фосфорилэтанолламина и аланина, наоборот, выше, чем у ручных

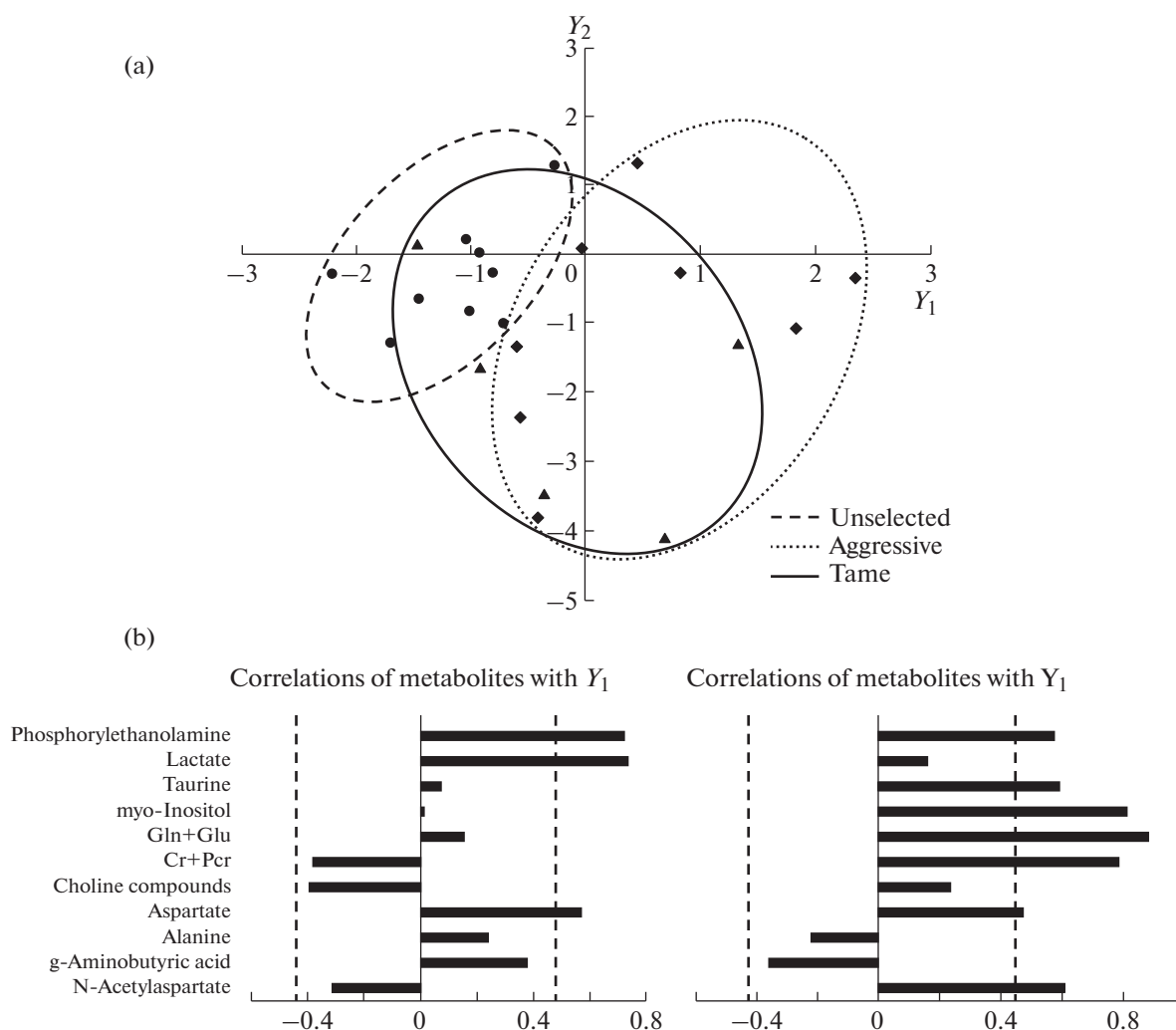


**Рис. 4.** (а) — интегральные характеристики метаболического профиля в дорзальном гиппокампе у неселекционируемых, агрессивных и ручных крыс из контрольной группы. В каждой группе было по 8 животных. (б) — корреляции уровня отдельных метаболитов с осями  $Y_1$  и  $Y_2$  в дорзальном гиппокампе у неселекционируемых, агрессивных и ручных крыс из контрольной группы. В каждой группе было по 8 животных.

( $p < 0.05$  — в обоих случаях). По сравнению с неселекционированными крысами в контрольной группе у агрессивных был выше процент аспартата, фосфорилэтанолamina и лактата ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  и  $p < 0.05$  соответственно), но ниже процент N-ацетиласпартата и креатинина совместно с фосфокреатином ( $p < 0.01$  — в обоих случаях). После экспериментальных социальных условий только у агрессивных самцов отмечали достоверное понижение процента фосфорилэтанолamina по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.01$ ), кроме того нивелировались различия, наблюдаемые в контрольной группе между агрессивными и неселекционированными, по проценту фосфорилэтанолamina, аспартата и таурина. Процент аланина у агрессивных самцов после экспериментальных социальных условий повышался по сравнению с контролем ( $p < 0.05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами данные о меньшем объеме мозга у агрессивных крыс, чем у ручных и неселекционированных, согласуются с ранее опубликованными результатами на крысах дочерней популяции, исследуемой в Лейпциге, Германия, где было показано, что средний вес мозга у агрессивных крыс был меньше, чем у ручных, хотя вес тела при этом не отличался [23]. Однако в дочерней популяции отсутствовали неселекционированные крысы. В то же время относительный объем мозга у ручных и агрессивных крыс был меньше, чем у неселекционированных животных. По данным польских исследователей относительный объем мозга не отличался у диких Варшавских и инбредных лабораторных Brown Norway крыс [9]. Можно думать, что процесс лабораторизации в отличие от длительного отбора на ручное поведение не приводит к изме-



**Рис. 5.** (а) — интегральные характеристики метаболического профиля в дорзальном гиппокампе у неселекционируемых, агрессивных и ручных крыс из экспериментальной группы. В каждой группе было по 8–9 животных. (б) — корреляции уровня отдельных метаболитов с осями  $Y_1$  и  $Y_2$  в дорзальном гиппокампе у неселекционируемых, агрессивных и ручных крыс из экспериментальной группы. В каждой группе было по 8–9 животных.

нению этого показателя. Отмечаемые нами повышенный вес тела и пониженный относительный объем мозга у ручных крыс по сравнению с неселекционированными (табл. 1) согласуются с данными о том, что у многих domesticated животных больше вес тела и меньше относительный вес мозга, чем у их диких сородичей [24].

Уменьшение объема мозга наблюдали у пациентов с синдромами гиперактивности и дефицита внимания [25], а также у крыс с пре- и постнатальным гипотиреозом, индуцированным блокадой синтеза тироксина и трийодтиронина [26]. При этом Hasegawa и соавт. [26] отмечали дефекты в развитии радиальной глии, обеспечивающей миграцию нейрональных клеток в коре мозга, и в процессе миелинизации. Снижение веса мозга и содержания миелина в мозге наблюдали также после неонатальной тиреоидэктомии [27]. Возможно,

уменьшение относительного объема мозга у агрессивных и ручных по сравнению с неселекционированными также связано с изменением тиреоидной функции и/или процесса миелинизации.

Полученные нами результаты о меньшем относительном объеме гиппокампа в контрольной группе у агрессивных крыс по сравнению с ручными (рис. 3) согласуются с данными о том, что у диких Варшавских крыс этот показатель меньше, чем у лабораторных Brown Norway крыс [9]. Поскольку агонистическое поведение у крыс ослабевает не только в процессе отбора на ручное поведение [17], но и в процессе лабораторизации, можно думать, что для крыс с более выраженным агонистическим поведением (таких как дикие Варшавских или селекционируемых на агрессивное поведение) характерно уменьшение относительного объема гиппокампа по сравнению с животными, агонистиче-

**Таблица 2.** Уровни метаболитов в дорзальном гиппокампе у 3-х месячных неселекционированных, агрессивных и ручных крыс в контрольной и экспериментальной группах

| Нейро-метаболиты        | Неселекционированные крысы |              |          | Агрессивные крысы |                 |                 | Ручные крысы   |                 |          |
|-------------------------|----------------------------|--------------|----------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------|
|                         | контроль                   | опыт         | <i>p</i> | контроль          | опыт            | <i>p</i>        | контроль       | опыт            | <i>p</i> |
| фосфорил-этанол-ламин   | 6.62 ± 0.56                | 5.05 ± 0.82  | n.s.     | 11.14 ± 2.00**    | 6.79 ± 0.86     | <i>p</i> < 0.01 | 5.73 ± 0.79&&  | 5.78 ± 1.00     | n.s.     |
| аланин                  | 15.06 ± 1.64               | 17.02 ± 2.14 | n.s.     | 12.04 ± 3.18      | 20.75 ± 3.13    | <i>p</i> < 0.05 | 14.42 ± 2.57   | 17.58 ± 2.52    | n.s.     |
| ГАМК                    | 4.95 ± 0.58                | 5.12 ± 0.45  | n.s.     | 4.27 ± 0.38       | 5.53 ± 0.38     | n.s.            | 6.52 ± 0.76&&  | 7.42 ± 0.69***& | n.s.     |
| аспаргат                | 0.07 ± 0.03                | 0.08 ± 0.05  | n.s.     | 0.50 ± 0.18*      | 0.09 ± 0.02     | n.s.            | 0.11 ± 0.06&   | 0.28 ± 0.24     | n.s.     |
| N-ацетил-аспаргат       | 19.37 ± 0.61               | 19.82 ± 0.29 | n.s.     | 14.92 ± 0.89***   | 16.14 ± 1.02**  | n.s.            | 18.39 ± 1.18&& | 18.94 ± 0.84&   | n.s.     |
| креатин и фосфо-креатин | 15.02 ± 0.63               | 15.46 ± 0.29 | n.s.     | 11.73 ± 0.79**    | 11.98 ± 0.72*** | n.s.            | 13.69 ± 0.64&  | 13.46 ± 0.72*   | n.s.     |
| таурин                  | 3.16 ± 0.16                | 3.06 ± 0.19  | n.s.     | 3.26 ± 0.33       | 2.44 ± 0.24     | n.s.            | 2.87 ± 0.25    | 2.87 ± 0.30     | n.s.     |
| холин и производные     | 2.02 ± 0.11                | 1.99 ± 0.08  | n.s.     | 1.62 ± 0.13       | 1.84 ± 0.14     | n.s.            | 2.04 ± 0.17&   | 2.03 ± 0.17     | n.s.     |
| миоинозитол             | 7.13 ± 0.32                | 8.12 ± 0.46  | n.s.     | 6.90 ± 0.37       | 6.55 ± 0.45     | n.s.            | 8.25 ± 1.28    | 7.08 ± 0.50     | n.s.     |
| лактат                  | 2.71 ± 1.12                | 1.57 ± 0.81  | n.s.     | 11.04 ± 2.83*     | 7.53 ± 2.29     | n.s.            | 6.13 ± 3.26    | 4.03 ± 1.76     | n.s.     |
| глутамат и глутамин     | 23.89 ± 1.29               | 22.71 ± 0.80 | n.s.     | 22.58 ± 0.81      | 20.35 ± 0.86    | n.s.            | 21.86 ± 1.02   | 20.94 ± 1.32    | n.s.     |

\* — *p* < 0.05, \*\* — *p* < 0.01, and \*\*\* — *p* < 0.001 по сравнению с неселекционированными самцами, & — *p* < 0.05, and && — *p* < 0.01 по сравнению с агрессивными самцами.

В каждой группе было по 8–9 животных.

ское поведение которых проявляется в меньшей степени (таких как лабораторных Brown Norway или селекционируемых на ручное поведение). Это подтверждается и результатами, полученными на крысах, селекционируемых на контрастное тревожно-подобное поведение, которые свидетельствуют, что у крыс с пониженным тревожно-подобным поведением (LAB), но повышенной межсамцовой агрессией относительный объем гиппокампа меньше, чем у крыс с повышенным тревожно-подобным поведением (HAB) [7, 8].

Ранее было показано, что в контрольной группе агрессивные крысы медленнее обучаются находить платформу под водой в тесте Морриса по сравнению с ручными животными [28]. Ослабление обучаемости и памяти на фоне уменьшения объема гиппокампа отмечали также у крыс под влиянием непредсказуемого мягкого стресса [29], а после обогащения среды, наоборот, объем гиппокампа увеличивался и улучшалась обучаемость в разных тестах [30]. Эти данные позволяют думать, что понижение когнитивных способностей у агрессивных крыс в тесте Морриса также может быть связано с меньшим объемом гиппокампа по сравнению с ручными животными.

Уменьшение объема гиппокампа связывают с укорочением дендритов, более медленным нейрогенезом, уменьшением размера и числа глиальных клеток, а также межклеточного пространства [31–33]. Ранее было показано, что в гиппокампе у

агрессивных крыс выше уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его предшественника pro-BDNF, а отношение BDNF/pro-BDNF, наоборот, ниже, чем у ручных [34]. Поскольку BDNF участвует в иницировании нейрогенеза, а pro-BDNF — апоптоза, то высказывается мнение, что у ручных крыс фактор нейрогенеза в большей степени превалирует над фактором апоптоза, чем у агрессивных. Эти различия могут в какой-то мере объяснять меньший объем гиппокампа у агрессивных крыс по сравнению с ручными.

Уменьшение объема гиппокампа у пациентов, болезни которых связаны со стрессом (пограничное нарушение личности, депрессия и пост-травматический синдром) связывают с повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 6]. Показано, что кортикостероиды влияют на регуляцию процессов нейрогенеза и апоптоза [35]. При повышенном уровне этих гормонов, как и при стрессе, отмечают уменьшение объема гиппокампа и атрофию нейронов [36]. Эти данные согласуются с полученными нами, поскольку у агрессивных крыс не только меньше объем гиппокампа, но и выше базальный уровень кортикостерона в крови, чем у ручных, о чем упоминалось ранее [15]. Можно предполагать, что более слабая пролиферация клеток и меньшая плотность нейронов обуславливают отставание агрессивных крыс от ручных по объему гиппокампа в контрольной группе. Хотя нельзя исключать, что такое отставание может быть связано и с особенностями

миелинизации аксонов, поскольку в дорзальном гиппокампе ранее были найдены различия между ручными и агрессивными крысами по процентам NAA и фосфорилэтаноламина [18], которые участвуют в этом процессе [37, 38]. Так, в контрольной группе у агрессивных крыс относительно ручных и неселекционированных повышен процент фосфорилэтаноламина, но понижен процент NAA. Известно, что фосфорилэтаноламин входит в состав сфингомиелина, необходимого для клеточных мембран и, особенно, миелиновых оболочек [38], а NAA является донором ацетильных групп в синтезе миелина [37].

В данной работе не обнаружено влияния экспериментальных социальных условий на абсолютный и относительный объем гиппокампа у агрессивных, ручных и неселекционированных крыс.

Судя по полученным данным, уровень фосфорилэтаноламина в дорзальном гиппокампе у агрессивных крыс под влиянием условий социальной нестабильности становится ниже, чем у соответствующих контрольных животных (табл. 2). Тогда как уже упоминалось, что в контрольной группе у агрессивных крыс его уровень повышен по сравнению с ручными и неселекционированными [18]. Из этого следует, что условия ранней социальной нестабильности и отбор на агрессивное поведение действуют в противоположных направлениях, и различия, наблюдаемые по этому показателю в контрольной группе, нивелируются у экспериментальных животных. Таким же образом изменяются интегральные характеристики метаболического профиля, которые в контрольной группе у агрессивных крыс значительно отличаются от ручных и неселекционированных (рис. 4а), а под влиянием ранних социальных условий эти различия нивелируются (рис. 5а). К тому же только в контрольной, но не в экспериментальной группе агрессивные и ручные крысы отличаются по объему мозга, а также абсолютному и относительному объему гиппокампа (рис. 3).

Показано ингибирующее дозозависимое влияние фосфорилэтаноламина на окислительное фосфорилирование в митохондриях в условиях *in vitro* [39]. По мнению авторов, митохондриальная дисфункция у пациентов с депрессией и биполярными расстройствами, часто сопровождающимися агрессией, связана с изменением фосфолипидного метаболизма. В связи с этим повышенный процент фосфорилэтаноламина у агрессивных самцов в контроле относительно ручных и неселекционированных животных также может быть одним из показателей митохондриальной дисфункции в гиппокампе у этих животных, которая может ослабевать с понижением уровня этого нейрометаболита у экспериментальных агрессивных крыс по сравнению с соответствующей контрольной группой и с приближением его к значениям,

характерным для ручных и неселекционированных животных. Исследование на крысах по влиянию материнской депривации в течение 24 ч на 9-й день жизни свидетельствует, что у крысят на 13-й день повышается уровень фосфорилэтаноламина в гиппокампе у 13-х дневных крысят [40]. Тогда как исследуемые нами ранние социальные условия, наоборот, вызывают понижение процентов фосфорилэтаноламина в гиппокампе у агрессивных в 3-х месячном возрасте, т.е. спустя 2 мес после экспериментальных воздействий. По-видимому, условия ранней социальной нестабильности у агрессивных крыс не вызывают такой стресс, как материнская депривация, и/или эти животные успевают адаптироваться к ним.

Условия ранней социальной нестабильности вызвали повышение уровня аланина в гиппокампе у агрессивных крыс по сравнению с соответствующими контрольными животными (табл. 2). В литературе есть свидетельства о том, что аланин, участвуя в переносе аммония к глиальным клеткам, обеспечивает тем самым нейротрансмиссивный цикл — глутамат/глутамин, который связывает нейрональные и глиальные клетки [41]. К тому же при дезаминировании аланина в глиальных клетках образуется лактат, который поступает в нейроны. Связь между уровнями аланина и лактата в гиппокампе просматривается и по нашим данным у агрессивных крыс. Так, если в контрольной группе уровень лактата в гиппокампе у агрессивных крыс в 4 раза выше, чем у неселекционированных, то это различие нивелируется у экспериментальных животных, возможно, за счет повышения уровня аланина у первых после экспериментальных воздействий по сравнению с контрольными животными.

В результате изменения интегральных характеристик метаболического профиля в дорзальном гиппокампе и, в частности, уровней фосфорилэтаноламина и аланина у агрессивных крыс под влиянием ранней социальной нестабильности могут быть связаны с понижением стресс-реактивности у этих животных, о чем свидетельствуют ранее полученные данные [19]. Судя по клиническим исследованиям, у детей, выросших в благоприятных условиях, также отмечается ослабление реакции на стресс и даже агрессивности, несмотря на высокий наследственный риск их развития [42].

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтической комиссии Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 8 от 19.03.2012 г.).

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Содержание использованных линий крыс в виварии конвенциональных животных ИЦиГ (Новосибирск) поддерживалось бюджетным проектом FWNR-0259-2022-0019. Исследование влияния ранней социальной нестабильности на функциональные параметры гиппокампа проводилось при поддержке гранта РНФ 21-44-04405. Оборудование Центра коллективного пользования “Генетические ресурсы лабораторных животных” обеспечивалось за счет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект RFME-FI62117X0015.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента – Р.Г.Г., А.Е.Ф. и М.П.М. Сбор данных – С.Г.Ш., А.Е.А., Р.Г.Г. и Р.В.К. Обработка данных – С.Г.Ш., А.Е.А., Ю.Э.Г. Написание и редактирование манускрипта – Р.Г.Г., А.Е.А., М.П.М. и Ю.Э.Г.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang Y, Glenn AL, Raine A, Phil D (2008). Brain abnormalities in antisocial individuals: implications for the law. *Behav Sci Law* 26: 65–83. <https://doi.org/10.1002/bsl.788>
2. Kohl C, Riccio O, Grosse J, Zanoletti O, Fournier C, Schmidt MV, Sandi C (2013) Hippocampal neuroligin-2 overexpression leads to reduced aggression and inhibited novelty reactivity in rats. *PNAS* 8 (2): e56871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056871>
3. Zetzsche T, Preuss U, Frodl T, Schmitt G, Seifert D, Munchhausen E, Tabrizi S, Leinsinger G (2007) Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 154: 157–170. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.05.010>
4. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK (2012) Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 201: 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.02.012>
5. Bremner JD, Randal P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS (1997) Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol Psychiatry* 41: 23–32. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00162-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00162-X)
6. Woon FL, Sood S, Hedges DW (2010) Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1181–1188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.016>
7. Kalisch R, Schubert M, Jacob W, Kesler M, Hemauer R, Wigger A, Landgraf R, Auer DP (2006) Anxiety and hippocampus volume in the rat. *Neuropsychopharmacology* 31: 925–932. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300910>
8. Veenema AH, Neumann ID (2007) Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: a comparative study in mouse and rat selection lines. *Brain Behav Evol* 70 (4): 274–285. <https://doi.org/10.1159/000105491>
9. Welniak–Kaminska M, Fiedorowicz M, Orzel J, Bogorodzki P, Modlinska K, Stryjek R, Chrzanowska A, Pisula W, Grieb P (2019) Volumes of brain structures in captive wildtype and laboratory rats: 7T magnetic resonance *in vivo* automatic atlas-based study. *PLoS One* 14 (4): e0215348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215348>
10. Eiland L, Romeo RD (2013) Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience* 249: 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.048>
11. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Mille A, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD (2002) Childhood Trauma Associated With Smaller Hippocampal Volume in Women With Major Depression. *Am J Psychiatry* 159: 2072–2080. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2072>
12. Jackowski A, Perera TD, Abdallah CG, Garrido G, Tang CY, Martinez J, Mathew SJ, Gorman JM (2011) Early-life stress, corpus callosum development, hippocampal volumetrics, and anxious behavior in male nonhuman primates. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 192: 37–144. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.11.006>
13. Coplan JD, Mathew SJ, Abdallah CG, Mao X, Kral JG, Smith ELP, Rosenblum LA, Perera TD, Dwork AJ, Hof PR, Gorman JM, Shungu DC (2010) Early-life stress and neurometabolites of the hippocampus. *Brain Res* 1358: 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.02>
14. Veenema AH (2009) Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? *Front Neuroendocrinol* 30: 497–518. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.003>
15. Oskina I, Herbeck Y, Shikhevich S, Plyusnina I, Gulevich R (2008) Changes in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the immune system in animals selected for domestic behavior. *The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists* 12: 39–49.
16. Plyusnina I, Solov’eva M (2010) Intraspecific intermale aggression in tame and aggressive Norway rats. *Zhurn Vyssh Nervn Deiat Im IP Pavlova* 60: 175–183.

17. Plyusnina IZ, Solov'eva MY, Oskina IN (2011) Effect of domestication on aggression in gray rats. *Behav Genet* 41: 583–592.  
<https://doi.org/10.1007/s10519-010-9429-y>
18. Gulevich RG, Akulov AE, Shikhevich SG, Kozhemyakina RV (2016) Proton-magnetic resonance spectroscopy of neurometabolites in the hippocampi of aggressive and tame male rats. *Rus J Genetics: Applied Res* 6: 430–436.  
<https://doi.org/10.1134/S2079059716040079>
19. Gulevich RG, Shikhevich SG, Konoshenko MY, Kozhemyakina RV, Herbeck YuE, Prasolova LA, Oskina IN, Plyusnina IZ (2015) The influence of social environment in early life on the behavior, stress response, and reproductive system of adult male Norway rats selected for different attitudes to humans. *Physiol Behav* 144: 116–123.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.018>
20. McCormick CM, Green MR, Cameron NM, Nixon F, Levy MJ, Clark RA (2013) Deficits in male sexual behavior in adulthood after social instability stress in adolescence in rats. *Horm Behav* 63: 5–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11>
21. Sachser N, Kaiser S, Hennessy MB (2013) Behavioural profiles are shaped by social experience: when, how and why. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368 (1618): 20120344.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0344>
22. Moshkin MP, Akulov AE, Petrovski DV, Saik OV, Petrovskiy ED, Savelov AA, Koptyug IV (2014) Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolic shifts induced by acute administration of 2-deoxy-D- glucose and lipopolysaccharides. *NMR Biomed* 27: 399–405.  
<https://doi.org/10.1002/nbm.3074>
23. Albert FW, Schepina O, Winter C, Rompler H, Teupser D, Palme R, Ceglarek U, Kratzsch J et al. (2008) Phenotypic differences in behavior, physiology and neurochemistry between rats selected for tameness and for defensive aggression towards human. *Horm Behav* 53: 413–421.  
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.11.010>
24. Kruska DC (2005) On the evolutionary significance of encephalization in some eutherian mammals: effects of adaptive radiation, domestication, and feralization. *Brain Behav Evol* 65 (2): 73–108.  
<https://doi.org/10.1159/000082979>
25. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Jagath C, Rajapakse JC, Rapoport JL (1996) Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 607–616.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830070053009>
26. Hasegawa M, Kida I, Wada H (2010) A volumetric analysis of the brain and hippocampus of rats rendered perinatal hypothyroid. *Neurosci Lett* 479: 240–244.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.070>
27. Balazs R, Brooksbank BWL, Davison AN, Eayrs JT, Wilson DA (1969) The effect of neonatal thyroidectomy on myelination in the rat brain. *Brain Res* 15: 219–232.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(69\)90321-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90321-7)
28. Plyusnina IZ, Shchepina OA, Os'kina IN, Trut LN (2008) Some features of learning in the Morris water test in rats selected for responses to humans. *Neurosci Behav Physiol* 38: 511–516.
29. Luo Y, Cao Z, Wang D, Wu L, Li Y, Sun W, Zhu Y (2014) Dynamic study of the hippocampal volume by structural MRI in a rat model of depression. *Neurol Sci* 35: 1777–1783.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-014-1837-y>
30. Jenks KR, Lucas MM, Duffy BA, Robbins AA, Gimi B, Barry JM, Scott RC (2013) Enrichment and Training Improve Cognition in Rats with Cortical Malformations. *PLoS One* 8 (12): e84492.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084492>
31. Wennstrom M, Hellsten J, Ekstrand J, Lindgren H, Tingstrom A (2006) Corticosterone-Induced Inhibition of Gliogenesis in Rat Hippocampus is Counteracted by Electroconvulsive Seizures. *Biol Psychiatry* 59: 178–186.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.032>
32. Czéh B, Lucassen PJ (2007) What causes the hippocampal volume decrease in depression? *Eur Arc. Psychiatry Clin Neurosci* 257: 250–260.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-007-0728-0>
33. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342: 373–377.  
<https://doi.org/10.1126/science.1241224>
34. Ilchibaeva TV, Kondaurova EM, Tsybko AS, Kozhemyakina RV, Popova NK, Naumenko VS (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. *Behav Brain Res* 290: 45–50.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.041>
35. Riedemann T, Patchev AV, Cho K, Almeida OF (2010) Corticosteroids: way upstream. *Mol Brain* 3: 2.  
<https://doi.org/10.1186/1756-6606-3-2>
36. Warner-Schmidt JL, Duman RS (2006) Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 16: 239–249.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.20156>
37. Madhavarao CN, Arun P, Moffet JR, Szucs S, Surendran S, Matalon R, Garbern J, Hristova D, Johnson A, Jiang W, Nambodiri MAA (2005) Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *PNAS* 102: 5221–5226.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0409184102>
38. Myller AT, Karhe JJ, Pakkanen TT (2010) Preparation of aminofunctionalized TiO<sub>2</sub> surfaces by binding of organophosphates. *Appl Surface Sci* 257: 1616–1622.  
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.08.109>
39. Modica-Napolitano JS, Renshaw PF (2004) Ethanolamine and phosphoethanolamine inhibit mitochondrial function in vitro: implications for mitochondrial dysfunction hypothesis in depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 55: 273–277.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00784-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00784-4)

40. Llorento R, Villa P, Marco EM, Viveros MP (2012) Analyzing the effects of a single episode of neonatal maternal deprivation on metabolite profiles in rat brain: a proton nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience* 201: 12–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011>
41. Zwingmann C, Richter-Landsberg C, Brand A, Leibfritz D (2000) NMR spectroscopic study on the metabolic fate of [3-(13)C]alanine in astrocytes, neurons, and cocultures: implications for glia-neuron interactions in neurotransmitter metabolism. *Glia* 32 (3): 286–303.  
[https://doi.org/10.1002/1098-1136\(200012\)32:3<286::aid-glia80>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1098-1136(200012)32:3<286::aid-glia80>3.0.co;2-p)
42. Kim-Cohen J, Turkewitz R (2012) Resilience and measured gene-environment interactions. *Dev Psychopathol* 24 (4): 1297–1306.  
<https://doi.org/10.1017/S0954579412000071>

## HIPPOCAMPAL VOLUME AND THE SPECTRUM OF METABOLITES IN ADULT GRAY RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) SELECTED FOR DIFFERENT ATTITUDES TO HUMANS AND EXPOSED TO SOCIAL DISTURBANCE IN EARLY LIFE

S. G. Shikhevich<sup>a</sup>, A. E. Akulov<sup>a</sup>, R. V. Kozhemyakina<sup>a</sup>, M. P. Moshkin<sup>a</sup>,  
Y. E. Herbeck<sup>a</sup>, and R. G. Gulevich<sup>a, #</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

<sup>#</sup> *e-mail: gulevich@bionet.nsc.ru*

Previous magnetic resonance studies of the dorsal hippocampus of male rats selected for aggressive attitude to humans revealed lower contents of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), N-acetylaspartate, and creatine+phosphocreatine and an elevated content of phosphorylethanolamine as compared to males selected for tame behavior. We investigated the influence of early social instability environment on the hippocampal volumes and spectrum neurometabolites in the dorsal hippocampi of adult tame, aggressive, and unselected rats. The experimental social instability included early weaning, subsequent housing in twos till the age of 3 months, a daily replacement of cagemates from days 19 to 25. Animals of the control groups were weaned at the age of 30 days and kept in fours or fives until the age of 3 months. Control aggressive males were inferior to tame in hippocampal volumes, absolute and normalized to individual brain volumes. The early social instability showed no effect on these indices. In the experimental groups, lower content of phosphorylethanolamine and higher content of alanine in the dorsal hippocampus as compared to control animals were recorded only in aggressive rats. This fact may be related to the formerly observed lower level of stress response in these animals. It follows from the results that aggressive rats are more sensitive to social instability conditions. Also, the early instability conditions and selection for aggressive behavior oppositely affect phosphorylethanolamine metabolism and the integral parameters of the metabolic profile in the dorsal hippocampus.

**Keywords:** rat, aggression, hippocampus, magnetic resonance imaging, neurometabolite