

## ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПО СОДЕРЖАНИЮ МОНОАМИНОВ В СИММЕТРИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ СЗН-А

© И. В. Карпова<sup>1,4</sup>, С. Н. Прошин<sup>2</sup>, Р. И. Глушаков<sup>3</sup>, В. В. Михеев<sup>3</sup>, Е. Р. Бычков<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

**Резюме.** На мышах линии СЗН-А исследованы половые различия по содержанию моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах головного мозга. Методом ВЭЖХ определяли уровень норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной кислот (5-ГИУК) в коре, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме самцов и самок. Выявлены половые различия по содержанию моноаминов и их метаболитов в структурах головного мозга: содержание НА у самцов выше в стриатуме, а у самок — в обонятельном бугорке; содержание ДА у самцов в коре и гиппокампе выше, а в обонятельном бугорке и стриатуме — ниже, чем у самок; уровень 5-НТ и 5-ГИУК в гиппокампе и обонятельном бугорке у самок выше, чем у самцов. У самок по сравнению с самцами повышено содержание 5-ГИУК в левом стриатуме. У самцов установлены три случая нейрохимической межполушарной асимметрии головного мозга: 1) НА больше в правом обонятельном бугорке; 2) содержание ДА достоверно больше в правом гиппокампе; 3) уровень 5-ГИУК выше в правом гиппокампе. У самок зарегистрирован только один случай межполушарных различий: уровень 5-НТ достоверно выше в правом обонятельном бугорке.

**Ключевые слова:** половые различия; мыши линии СЗН-А; межполушарная асимметрия мозга; дофамин; серотонин.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы накапливается все больше фактов, свидетельствующих о том, что выявляемые у грызунов различия в когнитивном поведении самцов и самок находятся не только под контролем гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, но и регулируются определенными медиаторными системами мозга, различающимися по функциональной активности у противоположных полов. Так, например, именно дофаминовые проекции префронтальной коры отвечают за память, социальную адаптацию и планирование действий [6]. При этом у самцов функциональная активность дофаминергических нейронов префронтальной коры более выражена, чем у самок [4]. Также обнаружили половые различия в активности ферментов моноаминоксидазы и катехол-о-метилтрансферазы, модулирующих активность моноаминергических систем, что объясняет разное поведение мужчин и женщин при пограничных и аффективных расстройствах и различный ответ на терапию психотропными веществами [18, 19]. Уже доказано, что мужчины и женщины по-разному отвечают на терапию антидепрессантами [16]. Различные ответы мужчин и женщин на воздействие психотропных средств объясняется не только генетическим полиморфизмом ферментов, модулирующих активность нейромедиаторов, но и половыми различиями в организации нейрональных структур ключевых отделов мозга. В экспериментах на животных показано, что синаптическая плотность в области CA1 гиппокампа,

которая отвечает за долговременную потенциацию («след памяти»), выше у самцов, чем у самок [15]. Зависимостью синаптической пластичности от пола, возможно, объясняется гораздо более высокая чувствительность женщин к никотину, по сравнению с мужчинами [7]. Различная чувствительность мужских и женских особей к психотропным препаратам подтверждается в экспериментах на животных. Так, у самцов потомков от самок, которые получали флуоксетин (блокатор обратного захвата серотонина) во время беременности, отмечаются не только более выраженные изменения в определенных поведенческих тестах, но и более значимые нейрохимические различия в определенных структурах мозга. Это проявилось в изменении серотонина прежде всего в базолатеральной части миндалины [12]. В исследованиях, посвященных действию аналогичного препарата — кломипрамина, было показано, что он по-разному влияет на структуры левого и правого полушария. Так, крысы, регулярно получавшие препарат с 8-го по 21-й день постнатального развития, во взрослом состоянии демонстрируют сниженный уровень серотонина в лимбических отделах правой стороны мозга [3].

С учетом того, что психотропные средства все шире применяются в медицинской практике и при этом они асимметрично влияют на функционирование нейромедиаторных систем левого и правого полушарий головного мозга мужчин и женщин, актуальными являются работы, направленные на изучение нейрохимической асимметрии головного моз-

га грызунов, как основного объекта доклинического тестирования лекарственных препаратов. В связи с этим мы предприняли сравнительное исследование по определению концентрации моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах мозга самцов и самок мышей линии СЗН-А.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 16 мышах (10 самцах весом 27–31 г и 6 самках весом 24–28,5 г) линии СЗН-А, выращенных в питомнике Рапполово. После получения из питомника животных не менее 18 дней содержали в стандартных условиях вивария, обеспечивая свободный доступ к пище и воде. Животных декапитировали, мозг извлекали. Из правой и левой половин мозга на льду выделяли определенные морфологические структуры, взвешивали на торсионных весах и помещали в 0,01 М раствор соляной кислоты: стриатум — в 50 мкл, гиппокамп и обонятельный бугорок — в 100 мкл, кору больших полушарий — в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью прибора УЗДН-2 Т, центрифугировали в течение 10 мин при 15 000g. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при –90 °С. Концентрации норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГБК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе Beckman Coulter (США) [14]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex (250,0×4,6 мм) с сорбентом Sphere Clone 5 и ODS (2) и амперометрический детектор LC-4 С BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза включала 5,5 mM цитратно-фосфатный буфер с 0,7 mM октансульфоновой кислотой, 0,5 mM ЭДТА и 8% ацетонитрила (pH 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 минут.

Полученные результаты обрабатывали методом дисперсионного анализа (ANOVA) с применением стандартного статистического пакета GraphPad PRISM 5.0. Для получения дополнительной информации в ряде случаев достоверность различий между группами дополнительно оценивали по t-критерию Стьюдента (в этом случае в рисунках при указании достоверности различий рядом с условным обозначением группы в скобках поставлена буква «b»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По содержанию НА в коре и гиппокампе группы самцов и самок не различались (рис. 1, 2). Половые различия по уровню этого медиатора выявлены в стриатуме и обонятельном бугорке, причем в стриатуме содержание НА было выше у самцов (рис. 4), а в обонятельном бугорке — у самок (рис. 3). Несмотря на то что в обонятельном бугорке у самцов уровень НА был ниже, чем у самок, именно в группе самцов наблюдалась асимметрия по этому показателю с преобладанием НА в правом обонятельном бугорке ( $P<0,05$ ). В коре больших полушарий и гиппокампе по содержанию НА не было выявлено ни половых различий, ни асимметрии.

Содержание ДА в коре и гиппокампе у самцов было выше, чем у самок (рис. 2), а в обонятельном бугорке и стриатуме — ниже (рис. 3, 4). Необходимо отметить, что в гиппокампе у самцов была выявлена асимметрия по содержанию ДА с достоверным преобладанием этого медиатора справа ( $P<0,05$ ) (рис. 2). У самок в левом гиппокампе содержание ДА было столь низким, что нашими методами его определить не удалось, в то время как в правом гиппокампе самок ДА отчетливо определялся, хотя его уровень был достоверно ниже, чем у самцов ( $P<0,05$ ) (рис. 2). По содержанию ДОФУК в гиппокампе достоверных различий между группами выявлено не было (рис. 2). Формально то же самое можно сказать об уровне другого метаболита ДА — ГБК. Однако в гиппокампе всех самок, в отличие от самцов, содержание этого вещества было неизмеримо мало (рис. 2). В коре больших полушарий мозга самок, наряду со сниженным уровнем ДА, наблюдалось пониженное содержание его метаболитов — ДОФУК ( $P<0,01$  слева и  $P<0,05$  справа) и ГБК ( $P<0,001$ ) (рис. 1).

В обонятельном бугорке и стриатуме наблюдалась противоположная картина. В этих структурах мозга содержание ДА у самок было достоверно выше, чем у самцов ( $P<0,01$ ) (рис. 3, 4). Эти различия сопровождались повышенным уровнем метаболитов ДА в обонятельном бугорке самок (рис. 3). Причем достоверные половые различия по содержанию ДОФУК выявлены в обеих половинах мозга ( $P<0,001$ ), а по ГБК — только слева ( $P<0,05$ ). И у самок, и у самцов в стриатуме и обонятельном бугорке содержание ДА и его метаболитов было симметричным (рис. 4).

При исследовании серотонинергической системы выявлены половые различия в гиппокампе и обонятельном бугорке (рис. 2, 3). В этих структурах мозга уровень 5-НТ и его метаболита (5-ГИУК) у самок был выше, чем у самцов ( $P<0,001$ ). Повышенное содержание 5-ГИУК у самок по сравнению с самцами

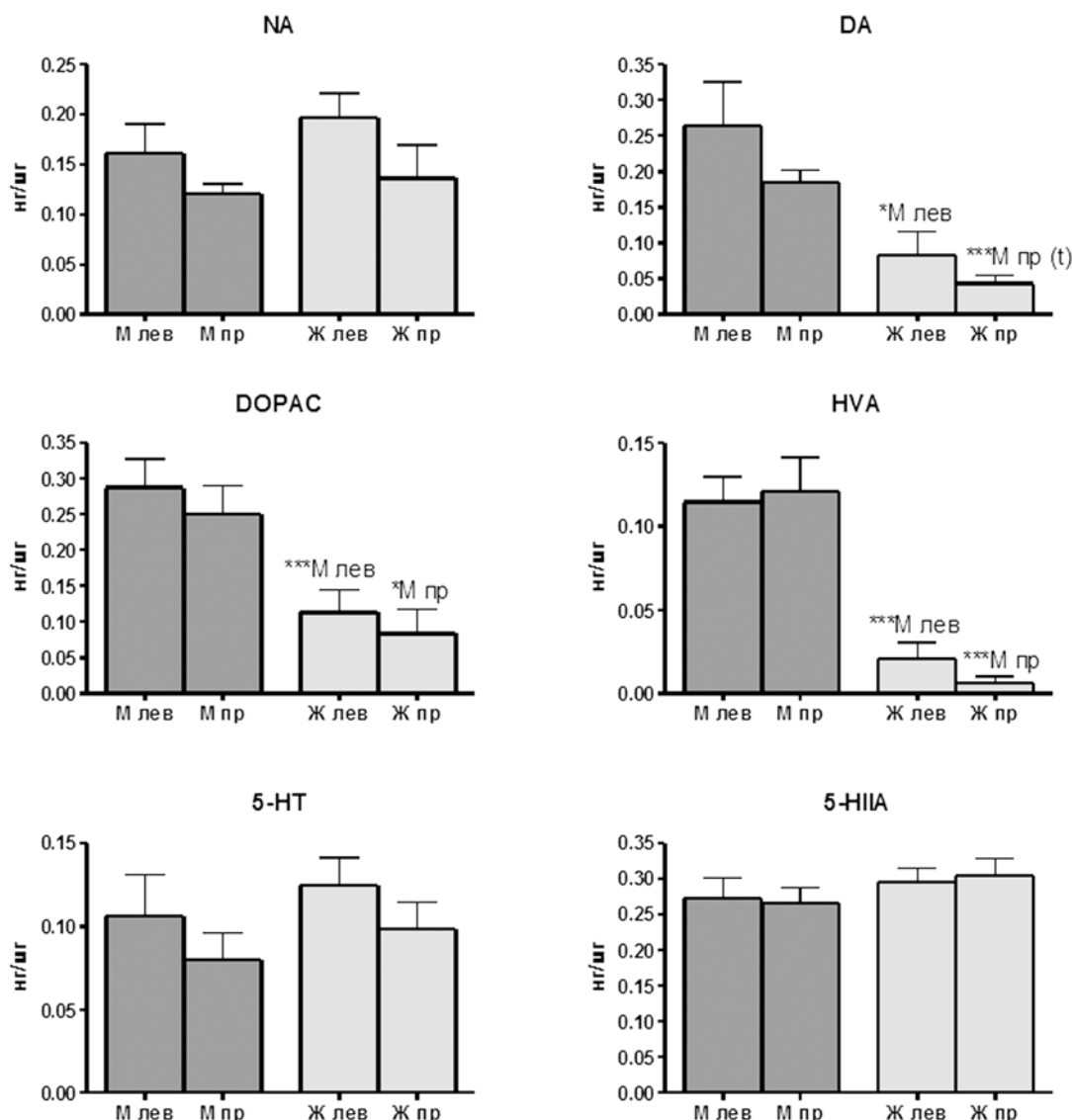


Рис. 1. Содержание моноаминов и их метаболитов в коре больших полушарий мозга мышей линии СЗН-А. NA – уровень норадреналина; DA – уровень дофамина; DOPAC – уровень диоксифенилуксусной кислоты; HVA – уровень гомованилиновой кислоты; 5-HT – уровень серотонина; 5-HIAA – уровень гидроксииндолуксусной кислоты в данной структуре мозга. Обозначения групп: М лев – содержание вещества в левой структуре мозга самцов; М пр – содержание вещества в правой структуре мозга самцов; Ж лев – содержание вещества в левой структуре мозга самок; Ж пр – содержание вещества в правой структуре мозга самок. Над столбиком обозначены группы, отличия от которых по данному показателю достоверны. По умолчанию отмечены достоверные различия, выявленные с применением дисперсионного анализа (ANOVA). (t) после обозначения группы – различия достоверны по t-критерию Стьюдента. Достоверность различий обозначена звездочками: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$

также отмечалось в левом стриатуме ( $P < 0,05$ ), хотя по содержанию самого 5-HT в стриатуме половые различия выявлены не были (рис. 4).

Необходимо отметить, что по содержанию 5-HT в обонятельном бугорке у самок была выявлена асимметрия: уровень этого медиатора справа был выше, чем слева ( $P < 0,05$ ) (рис. 3).

Если у самок была обнаружена асимметрия по содержанию самого 5-HT, то у самцов она выявлялась в отношении его метаболита — 5-ГИУК. Так, у сам-

цов были отмечены достоверное преобладание этого вещества в правом гиппокампе ( $P < 0,001$ ) (рис. 2) и выраженные тенденции к преобладанию 5-ГИУК в правом обонятельном бугорке ( $P = 0,054$ ) (рис. 3) и правом стриатуме ( $P = 0,068$ ) (рис. 4) по сравнению с аналогичными левыми структурами.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ половых различий по содержанию катехоламинов позволяют условно разделить иссле-

дованные структуры мозга на две группы. Первую группу составляют кора и гиппокамп (старая кора), в которых уровень НА у самцов и самок не различался, а уровень ДА был выше у самцов. Вторая группа — стриатум и обонятельный бугорок. В этих структурах проявляются половые различия по содержанию НА (в стриатуме — выше у самцов, а в обонятельном бугорке — у самок) и по ДА (в обеих структурах — выше у самок).

Несмотря на то что в обонятельном бугорке у самцов уровень НА был ниже, чем у самок, именно в группе самцов наблюдалась асимметрия по этому показателю с преобладанием НА в правом обонятельном бугорке ( $P < 0,05$ ). В коре больших полушарий и гиппокампе по содержанию НА не было выявлено ни половых различий, ни асимметрии.

Этот факт, на первый взгляд, не согласуется с данными, полученными на самцах крыс, о преобладании НА в правой коре [2]. Однако несоответствие наших данных с приводимой работой, возможно, только кажущееся. Поскольку Р.И. Кругликов с соавт. (1991) определяли моноамины «в коре» и «в остальном мозге», вполне вероятно, что в пробы коры был включен обонятельный бугорок, расположенный поверхностно на вентральной стороне головного мозга. Так как содержание моноаминов в обонятельном бугорке в 1,5–2 раза превышает таковое в коре, можно утверждать, что асимметрия по содержанию НА, обнаруженная Р.И. Кругликовым с соавт. (1991), фактически отражает преобладание этого медиатора в правом обонятельном бугорке у самцов грызунов.

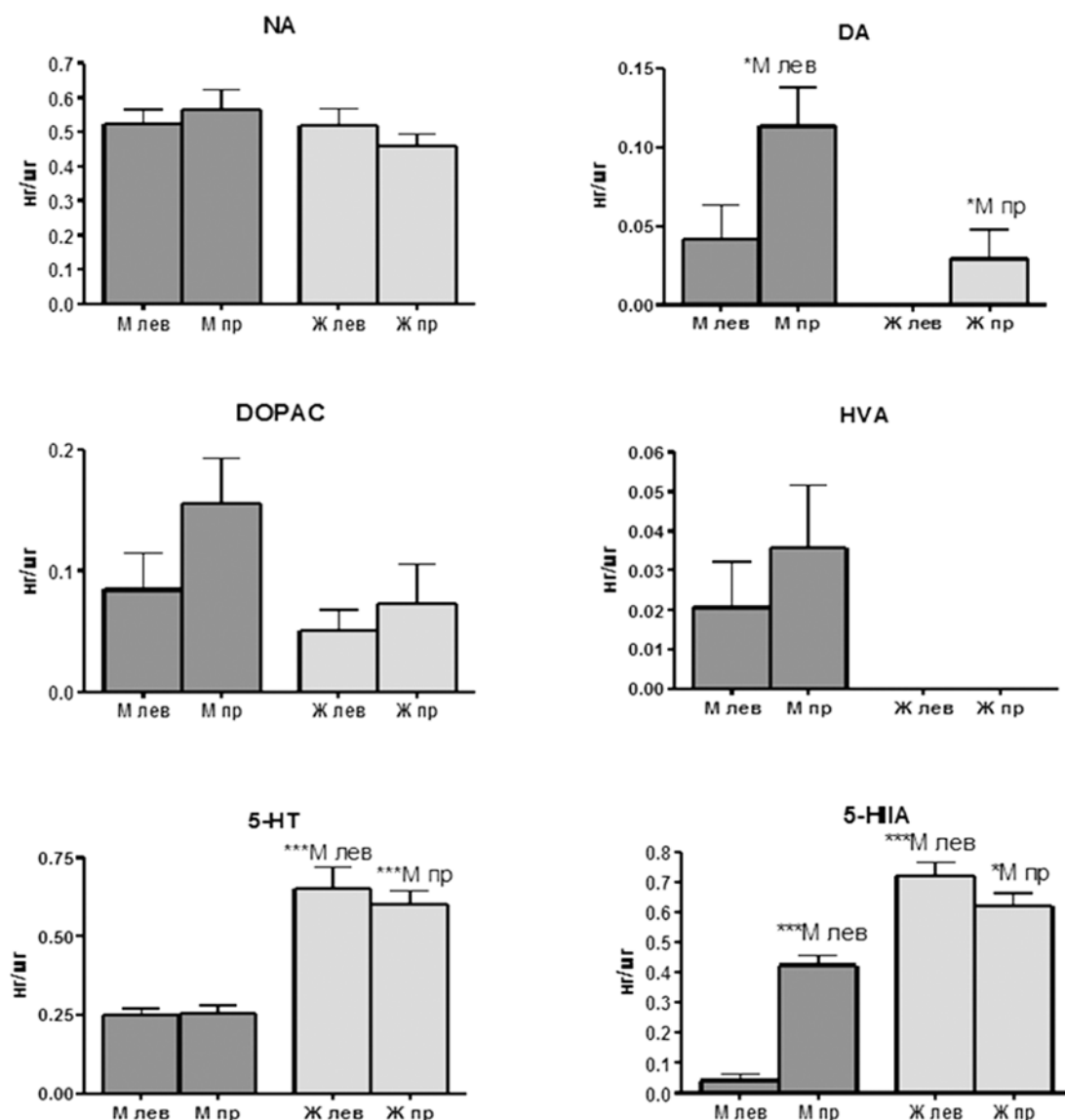


Рис. 2. Содержание моноаминов и их метаболитов в гиппокампе мышей линии СЗН-А. Условные обозначения, как на рис. 1

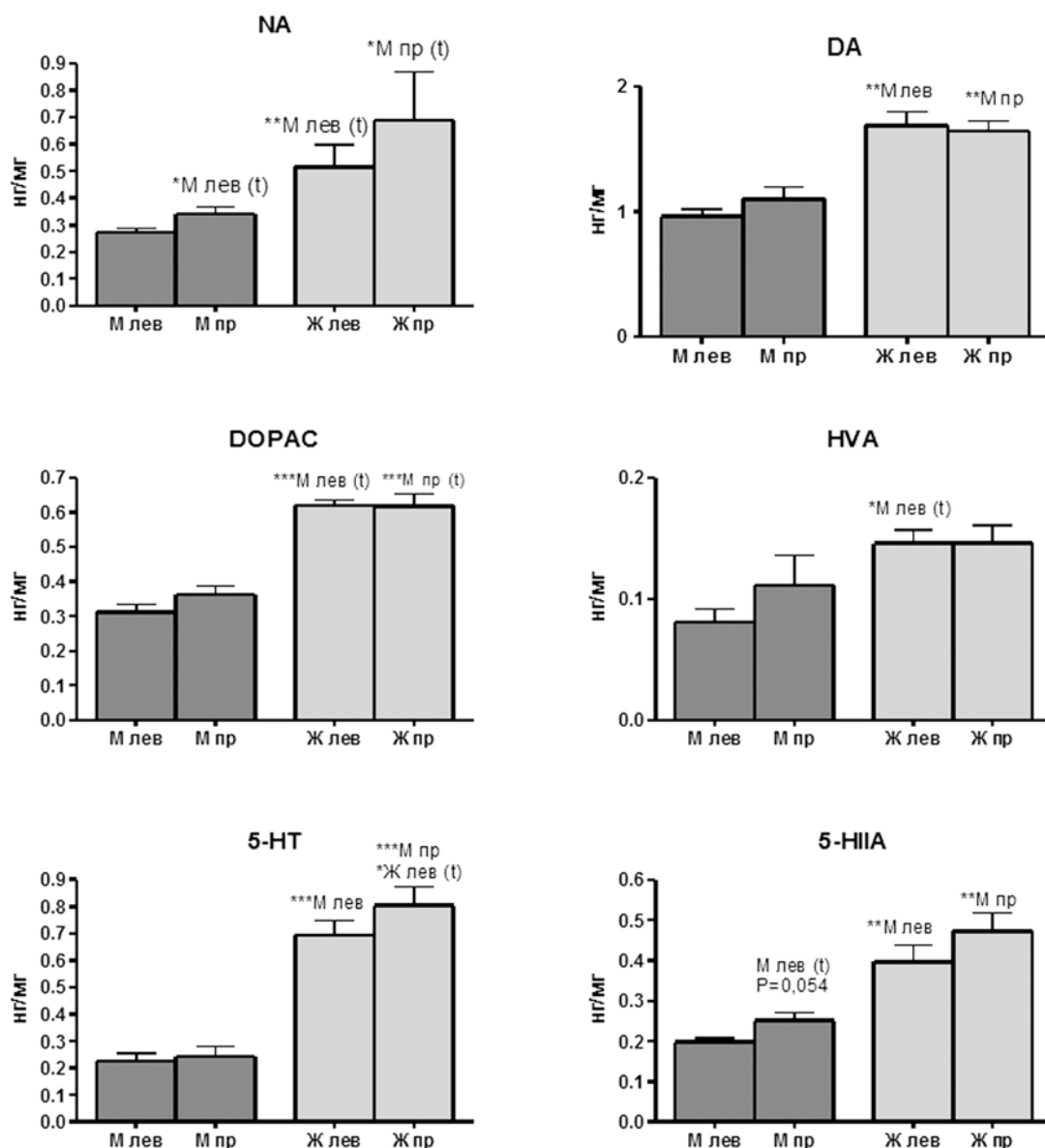


Рис. 3. Содержание моноаминов и их метаболитов в обонятельном бугорке мышей линии СЗН-А. Условные обозначения, как на рис. 1

Содержание ДА в коре и гиппокампе у самцов было выше, чем у самок, а в обонятельном бугорке и стриатуме — ниже. По содержанию ДОФУК в гиппокампе достоверных различий между группами выявлено не было. Это вполне согласуется с результатами исследования R.E. Bowman с соавт. (2009), показавшими, что в гиппокампе самок активность ДА-ергической системы, оцениваемая по соотношению ДА/ДОФУК, выше, чем у самцов [5]. Вместе с тем аналогичный результат в отношении префронтальной коры, описанный в работе R.E. Bowman с соавт., в нашем исследовании не подтвердился. Поскольку, по нашим данным,

в коре самцов по сравнению с самками преобладал как уровень ДОФУК, так и ДА, индекс ДОФУК/ДА у самок достоверно не превышал таковой у самцов. Повышенный уровень ДОФУК в коре самцов по сравнению с самками вполне можно было бы объяснить способностью эстрогенов снижать активность моноаминоксидазы [8, 13], однако неясно, почему это свойство проявилось только в коре и только — в отношении ДА-ергической, но не серотонинергической системы мозга. Имеются литературные данные о том, что способность половых гормонов влиять на обмен моноаминов специфично для определенных структур мозга. Так, было по-



казано, что у самцов крыс гонадэктомия способна повышать активность моноаминоксидазы в префронтальной коре, но не в стриатуме [17]. Однако моноаминоксидазная активность у гонадэктомированных самцов крыс возвращается к норме как при заместительной терапии андрогенами, так и при хроническом введении эстрогенов [17].

Содержание другого метаболита ДА — ГВК — в коре и гиппокампе самок было значительно ниже, чем у самцов. Этот результат может объясняться тем, что андрогены имеют свойство повышать в префронтальной коре экспрессию гена, кодирующего фермент катехол-О-метилтрансферазу, обуславливающего образование ГВК [17].

Важным результатом нашего исследования явилась асимметрия по содержанию ДА с достоверным преобладанием этого медиатора в правом гиппо-

кампе. Необходимо отметить, что в аналогичном исследовании, проведенном нами ранее на самцах мышей линии BALB/c, асимметрии по этому показателю у животных, содержащихся в группе, обнаружено не было [1]. Возникает вопрос, типично для грызунов вообще правостороннее преобладание ДА в правом гиппокампе, обнаруженное нами у самцов линии СЗН-А, или оно является специфическим именно для мышей данной линии.

При сравнении уровня ДА в стриатуме мышей линии СЗН-А было показано, что уровень этого медиатора у самок выше, чем у самцов. Этот результат согласуется с результатами исследований D. E. Dluzen с соавт. (2008), показавшими, что в ткани стриатума резерпин и хлорид калия способны вызвать значительно более сильное высвобождение ДА у самок, чем у самцов [10, 11]. По данным

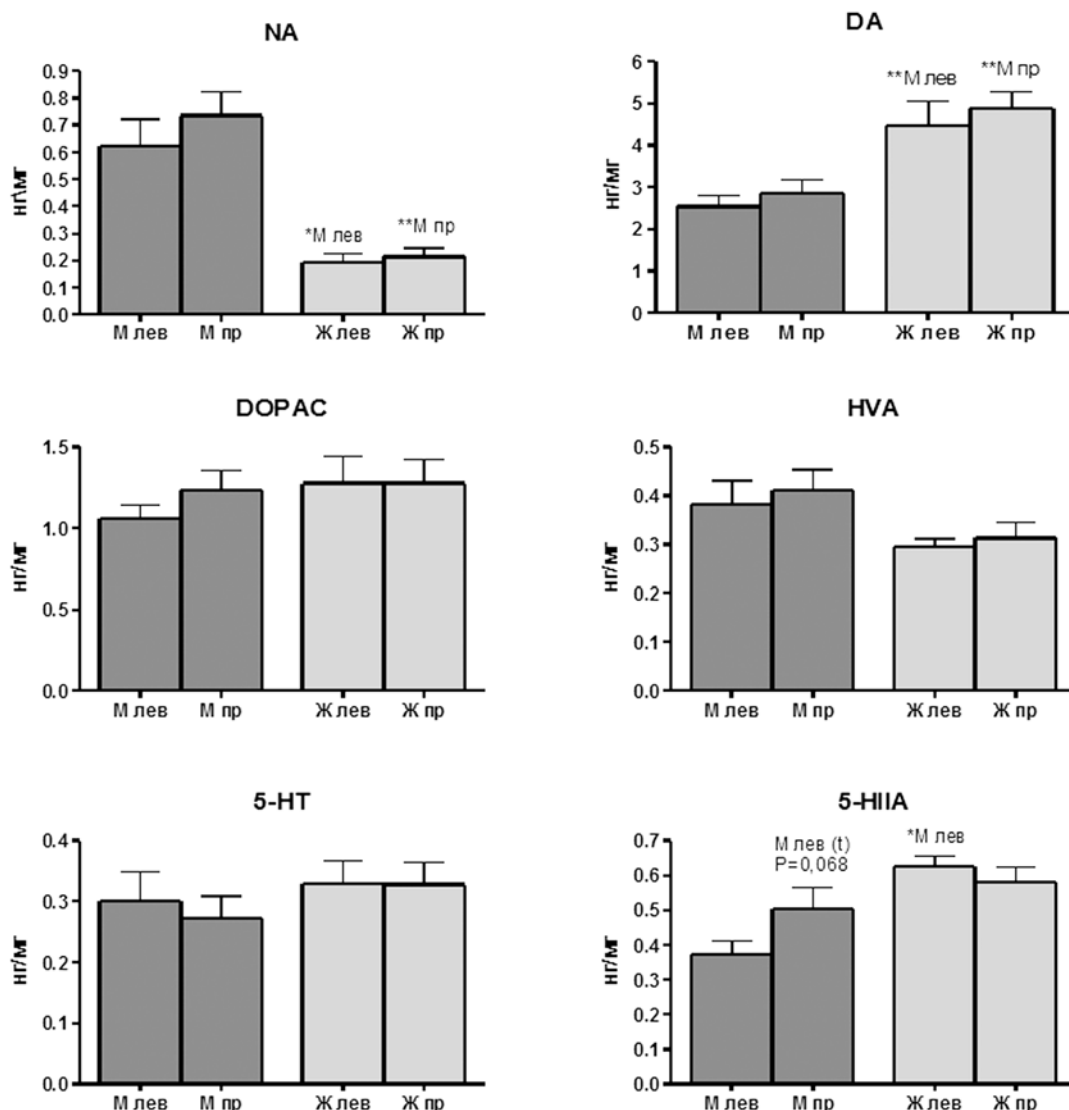


Рис. 4. . Содержание моноаминов и их метаболитов в стриатуме мышей линии СЗН-А. Условные обозначения, как на рис. 1

этих исследователей, половые различия стимулированного высвобождения ДА связаны с повышенной активностью ДА-транспортера и везикулярного транспортера моноаминов. Увеличенный выброс ДА демонстрировали не только нормальные, но и гонадэктомированные самки [10]. Таким образом, можно предположить, что повышенная реактивность ДА-ергической системы стриатума самок не связана с уровнем эстрогенов, по крайней мере во взрослом состоянии.

При исследовании серотонинергической системы выявлены половые различия в гиппокампе и обонятельном бугорке. В этих структурах мозга уровень серотонина (5-НТ) у самок был выше, чем у самцов. В литературе имеются данные о том, что эстрогены оказывают двойное действие на серотонинергическую передачу: усиливают активность транспортера обратного захвата моноаминов и ингибируют фермент моноаминоксидазу, что может приводить к снижению скорости деградации серотонина [13]. Эти факты объясняют обнаруженное нами преобладание уровня серотонина у самок по сравнению с самцами. Более низким уровнем серотонина у самцов по сравнению с самками, возможно, объясняется повышенная реактивность мужских особей на серотонинергические препараты. Так, применение кломипрамина (ингибитора обратного захвата серотонина) у самцов вызывает более выраженные поведенческие сдвиги, чем у самок [3]. В литературе имеются указания на способность эстрогенов ингибировать активность моноаминоксидазы — одного из ферментов образования 5-ГИУК [13]. Поэтому можно было бы ожидать, что у самок по сравнению с самцами скорость метаболизма серотонина будет снижена. Однако результаты нашего исследования показывают, что у самок содержание 5-ГИУК в гиппокампе и обонятельном бугорке было выше, чем у самцов. Повышенное содержание этого метаболита у самок по сравнению с самцами также отмечалось в левом стриатуме, хотя по уровню самого 5-НТ в стриатуме половые различия выявлены не были.

Так как эстрогены являются важнейшим регулятором активности серотонинергической системы [13], можно предположить, что асимметрия серотонинергических систем может быть связана с асимметричным распределением в головном мозге рецепторов к эстрогенам. В единственном известном нам исследовании на эту тему показано, что у взрослых самок крыс эстрогеновые рецепторы преобладают в правой коре, а у самцов — в левой [9]. Парадоксально, что из всех четырех исследованных нами структур головного мозга именно в новой коре не было обнаружено ни асим-

метрии, ни половых различий по содержанию 5-НТ и 5-ГИУК. Однако в обонятельном бугорке (древняя кора) по уровню 5-НТ у самок была выявлена асимметрия: этого медиатора справа было больше, чем слева. Если у самок была обнаружена асимметрия по содержанию самого 5-НТ, то у самцов она являлась в отношении его метаболита. У животных этой группы были отмечены достоверное преобладание 5-ГИУК в правом гиппокампе и выраженные тенденции к преобладанию этого вещества в правом обонятельном бугорке и правом стриатуме по сравнению с аналогичными левыми структурами. Таким образом, все обнаруженные нами случаи асимметрии серотонинергической системы заключались в правостороннем преобладании концентраций исследуемых веществ, причем асимметрия у самок касалась содержания самого медиатора, а у самцов — его метаболита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют сделать следующие обобщения.

Во-первых, у мышей линии СЗН-А выявлены половые различия по содержанию моноаминов и их метаболитов в структурах головного мозга: 1) содержание НА у самцов выше в стриатуме, а у самок — в обонятельном бугорке; 2) содержание ДА у самцов в коре и гиппокампе выше, а в обонятельном бугорке и стриатуме — ниже, чем у самок; 3) уровень 5-НТ и 5-ГИУК в гиппокампе и обонятельном бугорке у самок выше, чем у самцов. У самок по сравнению с самцами повышено содержание 5-ГИУК в левом стриатуме.

Во-вторых: у самцов установлены три случая нейрохимической межполушарной асимметрии головного мозга: 1) НА больше в правом обонятельном бугорке; 2) содержание ДА выше в правом гиппокампе; 3) уровень 5-ГИУК выше в правом гиппокампе.

В-третьих, у самок зарегистрирован только один случай межполушарных различий: уровень 5-НТ достоверно выше в правом обонятельном бугорке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р. и др. Асимметрия в уровнях моноаминов в головном мозге мышей линии BALB/c, выращенных в условиях социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 42–48.
2. Кругликов Р.И., Орлова Н.В., Гецова В.И. Содержание норадреналина и серотонина в симметричных отделах мозга крыс в норме и при введении пепти-

- дов // Журн. высш. нерв. деят-ти. — 1991. — Т. 41, № 2. — С. 359–363.
3. Andersen S.L., Dumont N.L., Teicher M.N. Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment // *Dev. Psychobiol.* — 2002. — Vol. 41, N. 1. — P. 50–57.
  4. Aubele T., Kaufman R., Montalman F., Kritzer M.F. Effects of gonadectomy and hormone replacement on a spontaneous novel object recognition task in adult male rats // *Horm. Behav.* — 2008. — Vol. 54. — P. 244–252.
  5. Bowman R.E., Micik R., Gautreaux C. et al. Sex-dependent changes in anxiety, memory, and monoamines following one week of stress // *Physiol. Behav.* — 2009. — Vol. 97, N 1. — P. 21–29.
  6. Dalley J.W., Cardinal R.N., Robbins T.W. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2004. — Vol. 28, N. 7. — P. 771–784.
  7. Dani J.A., Ji D., Zhou F.M. Synaptic plasticity and nicotine addiction // *Neuron.* — 2001. — Vol. 31. — P. 349–352.
  8. Deecher D., Andree T.H., Sloan D. et al. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes // *Psychoneuroendocrinology.* — 2008. — Vol. 33. — P. 3–17.
  9. Diamond M.C. Hormonal effects on the development or cerebral lateralization // *Psychoneuroendocrinology.* — 1991. — Vol. 16, N 1–3. — P. 121–129.
  10. Dluzen D.E., Bhatt S., McDermott J.L. Differences in reserpine-induced striatal dopamine output and content between female and male mice: implications for sex differences in vesicular monoamine transporter 2 function // *Neurosci.* — 2008. — Vol. 154, N. 4. — P. 1488–1496.
  11. Dluzen D.E., McDermott J.L. Sex differences in dopamine- and vesicular monoamine-transporter 2 functions // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1139. — P. 140–150.
  12. Francis-Oliveira J., Ponte B., Barbosa A.P. et al. Fluoxetine exposure during pregnancy and lactation: effects on acute stress response and behavior in the novelty-suppressed feeding are age and gender-dependent in rats // *Behav. Brain Res.* — 2013. — Vol. 252. — P. 195–203.
  13. Hart E.C., Charkoudian N., Miller V.M. Sex, hormones and neuroeffector mechanisms // *Acta Physiol.* — 2011. — Vol. 203, N 1. — P. 155–165.
  14. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Lioudyno V.I. et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydroxydopamine lesioned rats // *Neuroscience.* — 2000. — Vol. 95, N 1. — P. 113–117.
  15. Leranthy C., Hajszan T., MacLusky N.J. Androgens increase spine synapse density in the CA1 hippocampal subfield of ovariectomized female rats // *Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — P. 495–499.
  16. Loikas D., Wettermark B., Von Euler M. et al. Differences in drug utilization between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden // *BMJ Open.* — 2013. Vol. 3, N. 5. — pii: e002378. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002378.
  17. Meyers B., D'Agostino A., Walker J. et al. Gonadectomy and hormone replacement exert region- and enzyme isoform-specific effects on monoamine oxydase and catechol-O-methyltransferase activity in prefrontal cortex and neostriatum of adult male rats // *Neurosci.* — 2010. — Vol. 165, N 3. — P. 850–862.
  18. Sjöberg R.L., Ducci F., Barr C.S. et al. A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior // *Neuropsychopharmacology.* — 2008. — Vol. 33 — P. 425–430.
  19. Sjöberg R.L., Nilsson K.W., Wargelius H.L. et al. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors // *Am.J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2007. — Vol. 144B. — P. 159–164.

#### SEX DIFFERENCES OF THE CONTENT ON THE MONOAMINES LEVELS IN SYMMETRICAL STRUCTURES OF THE C3H-A MICE BRAIN

Karpova I.V., Proshin S.N., Glushakov R.I., Mikheyev V.V., Bychkov Ye.R.

◆ **Resume.** The Sex differences in the content and metabolism of dopamine and serotonin were studied in symmetrical brain structures of C3H-A mice. With HPLC the contents of norepinephrine (NE), dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their metabolites, such as dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA) and 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA), were measured in the cortex, tuberculum olfactorium, hippocampus and striatum of both the right and the left hemispheres of the brain in male and female mice. The following sex differences in monoamines and their metabolites in brain areas were found: the NE content was higher in the male striatum and in the female tuberculum olfactorium; in males the DA content in cortex and hippocampus was higher, but in tuberculum olfactorium and striatum was lower than that in females; in females the 5-HT and 5-HIAA levels in hippocampus and tuberculum olfactorium were higher than that in males. In the female left striatum the 5-HIAA content was higher than in males. In males three cases of neurochemical cerebral hemisphere asymmetries were found: 1) the NE content is higher in the right tuberculum olfactorium, 2) the DA level is higher in the right hippocampus, 3) the 5-HIAA content is higher in the left hippocampus. In females the only one



case of cerebral asymmetry was found, i.g. the 5-HT level was higher in the right tuberculum olfactorium.

◆ **Key words:** sex differences; C3H-A mice; cerebral hemisphere asymmetry; dopamine; serotonin.

◆ Информация об авторах

*Карпова Инесса Владимировна* — канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии двигательного поведения. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: inessa.karpova@gmail.com.

*Прошин Сергей Николаевич* — д-р мед. наук, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Глушаков Руслан Иванович* — канд. мед. наук, старший помощник начальника отдела подготовки научно-педагогических кадров и организации научно-исследовательских работ. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

*Михеев Владимир Владимирович* — д-р биол. наук, преподаватель кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: vmikheev58@gmail.com.

*Бычков Евгений Рудольфович* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: bychkov@mail.ru.

*Karpova Inessa Vladimirovna* — PhD, Associate Professor, Leading researcher, The Laboratory of Motor Behavior Physiology and Pathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 6/8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: inessa.karpova@gmail.com.

*Proshin Sergey Nikolayevich* — MD, PhD, Chief of the Department of pharmacology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Glushakov Ruslan Ivanovich* — MD, PhD. Kirov Military Medical Academy. 6, Academica Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

*Mikheyev Vladimir Vladimirovich* — PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 6, Academica Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: vmikheev58@gmail.com.

*Bychkov Evgeny Rudolfovich* — MD, PhD, Associate Professor, Senior researcher, The Department of Neuropharmacology by S.V. Anichkov. Institute for Experimental Medicine of RAMS, St. Petersburg. 12, Academica Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.