

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

НЕЙРОХІМІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ*

Демченко О. М., Козлова Ю. В., Сіроух С. С.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна
jyliftuna@gmail.com*

З розвитком новітніх технологій в різних галузях сучасного людства спостерігається зростання рівня емоційного стресу і депресій у осіб різного віку [1, 2]. Також, події останніх років не проходять без сліду. Зокрема, вимушена ізоляція під час карантину внаслідок пандемії COVID-19 [3]. А сьогоднішня цивільного населення України супроводжується впливом факторів війни, таких як повітряна тривога, звуки вибухів, або навпаки, відсутність звичних звуків, наприклад міського транспорту із-за відключення світла, розлука з рідними, страх за життя, які, безсумнівно, призводять до емоційного навантаження [4]. У відповідь на емоційний стрес, підвищення тривожності, виникнення анкіогенного стану, депресії, когнітивного дефіциту спостерігається формування вищої адаптивної захисної реакції центральної нервової системи (ЦНС) [5, 6], в тому числі за участю

нейромедіаторів (ГАМК, серотонін, глутамат, гліцин) [7, 8].

В той же час, одним із поширених, але недостатньо визначених механізмів формування емоційного стресу також є нейромедіаторний дисбаланс в окремих структурах головного мозку в різні терміни онтогенезу, зокрема в ранньому періоді [9]. З одного боку, в цей період пластичність ЦНС найвища, тому формування адаптивної поведінки найбільш оптимізоване. З другого боку, організація нових синаптичних зв'язків, структурних енгам пам'яті потребує напруження нейромедіаторної системи, що може призвести до зриву адаптаційних можливостей ЦНС та порушення вродженої і набутої поведінки.

У зв'язку з цим метою даної роботи стало дослідження нейромедіаторного механізму формування адаптивної реакції мозку ювенільних щурів за умов впливу хронічного

* Роботу виконано в рамках планової ініціативної наукової теми кафедри Патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ «Механізми формування змін центральної нервової системи при впливі екстремальних факторів» (№ державної реєстрації 0120U105394).

Фінансування — власні кошти авторів.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 19.04.2023.

і гострого стресу. Вважаємо, що отримані результати сприятимуть більшому розумінню патогенезу порушення емоційного стану

і стануть підґрунтям для розробки методів корекції психосимптомокомплексу цих станів у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти були проведені на 25 білих безпородних щурах обох статей віком 30 днів, масою 40-60 г. Тварини утримувалися у стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) [10]. Дослідження виконували із дотриманням існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р.; Закон України від 21.02.2006 р. № 3447-IV), що віддзеркалено у протоколі засідання комісії з питань біомедичної етики ДДМУ № 4 від 12.04.2021 р.

До дії екстремальних факторів щури складали групу «контроль» ($n = 25$) і проходили однократне дослідження вродженої та набутої поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті (ПХЛ) — кількість заходів у темні рукави, кількість стійок, тривалість ґрумінгу, та у водному лабіринті Морріса (температура води 21 °C) — латентний період знаходження рятівної підставки [11, 12]. Через 5 днів тварин піддавали впливу екстремального фактору, а саме плаванню у відкритому водному басейні 1x1 метр. В ньому тварини групи «помірне емоційне навантаження» (ПЕН, $n = 20$) перебували протягом 3 хвилин щодня упродовж 5 днів. Після цього проводили тестування у ПХЛ та у водному лабіринті Морріса. Надалі, після 5-денного відновлення, тварин однократно поміщали у замкнений водний простір на 5 хвилин. Ці щури складали групу «надмірне емоційне навантаження» (НЕН, $n = 15$) і, через 30 хвилин після моделювання гострого стресу, проводили тестування у ПХЛ і водному лабіринті Морріса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів за умов помірного та надмірного емоційного навантаження показали суттєві зміни рухової та емоційної діяльності в ПХЛ (табл. 1).

Проведене дослідження показало достовірне ($p < 0,05$) зменшення на 53% кіль-

Після кожної сесії експерименту проводили декапітацію наркотизованих ефіром щурів ($n = 5$ після кожного дослідження), видаляли головний мозок на холоді ($0 \pm 2^\circ\text{C}$), виділяли кору і гіпокамп за стандартною методикою [13] і встановлювали вміст нейромедіаторних сполук (ГАМК, глутамат, гліцин) і серотоніну. Потім подрібнювали в рідкому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували в пропорції 1:9 в охолодженому розчині, який містив: 250 мМ сахарози, 20 мМ трис-НСІ-буфера, 1 мМ ЕДТА (рН 7,4). Мікросомальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування в рефрижераторній центрифугі (4 °C) при 10000 g протягом 10 хв. Супернатант зливали, зберігали при -80°C для визначення вмісту окремих вільних амінокислот і серотоніну в гомогенатах кори великих півкуль і гіпокампа з використанням методу тонкошарової хроматографії з подальшим спектрофотометруванням (СФ-46, Україна).

Концентрацію даних сполук розраховували за допомогою калібрувальної кривої (стандарт Sigma, USA) відповідно до наважки тканини.

Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), стандартних відхилень (SD), параметричні методи статистики для малих вибірок з використанням t -критерію Ст'юдента, а також кореляційний аналіз за критерієм Пірсона із застосуванням програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

кості заходів у темні рукави в групі «ПЕН» порівняно з «контролем». Число стійок, що виконували щури групи «ПЕН», також знижувалось на 79% ($p < 0,05$) відносно «контролю». Тобто, як горизонтальна, так і вертикальна рухливість гальмувались. Одночасно з цим зростала тривожність.

Показники вродженої та набутої поведінки ювенільних щурів за умов помірного і надмірного емоційного навантаження

Група, кількість тварин	Піднесений хрестоподібний лабіринт			Лабіринт Морріса
	Кількість заходів у темні рукави	Кількість стійок	Грумінг (с)	Латентний період (с)
Контроль, n = 25	3,30 ± 0,52	6,90 ± 1,62	2,31 ± 0,22	97,80 ± 10,21
ПЕН, n = 20	1,56 ± 0,35*	1,44 ± 0,56*	3,44 ± 0,31*	44,29 ± 6,22*
НЕН, n = 15	1,80 ± 0,28*	1,80 ± 0,30*	14,90 ± 3,41**	45,72 ± 6,01*

Примітка:

ПЕН — група «помірне емоційне навантаження»,

НЕН — група «надмірне емоційне навантаження»,

* — достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$,

** — достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,01$.

Тривалість некомфортного грумінгу в групі «ПЕН» була довшою на 33% ($p < 0,05$) порівняно з «контролем» (див. табл. 1). Надмірне емоційне навантаження також викликало порушення спонтанної вродженої поведінки такої ж направленості. Як і при ПЕН суттєво зменшувалась рухова активність. Кількість заходів у темні рукави ПХЛ та число стійок ювенільних щурів на фоні НЕН достовірно ($p < 0,05$) зменшувались на 45% і 74% відносно стану «контроль». На відміну від ПЕН, тривалість грумінгу зростала надмірно — більш ніж у 6 разів.

В раніше проведених нами дослідженнях спонтанної поведінки ювенільних щурів в тесті «Відкрите поле» [14] було встановлено пригнічення рухової активності і зростання тривожності за умов «хірургічного стресу» (лапаротомія) — кількість пересічених горизонтальних квадратів та стійок зменшувались в межах 30–50% відносно інтактних щурів, а тривалість грумінгу, навпаки, збільшувалась на 25%. Перебування у воді та операційна травма передбачають формування захисної реакції протилежного характеру. Якщо зниження рухової активності притаманно для операційного періоду, то гальмування її у небезпечному водному просторі достатньо «нелогічне». Тобто, однакова направленість змін — гальмування рухливості, може бути результатом адаптивної відповіді на формування емоційного стану, що виникає після дії різних за характером екстремальних

факторів. Таким чином, можна передбачити, що маркером емоційного стресу різного походження в ранньому онтогенезі є зниження рухової активності та посилення тривожності. Формування анксиогенного ефекту у молодих щурів за умов посилення емоційного навантаження визначали й інші дослідники [5, 15].

Зміни вродженої поведінки за умов впливу надзвичайного негативного емоційного стану супроводжувалися й змінами набутої захисної реакції. Формування енграм просторової пам'яті у лабіринті Морріса за ПЕН поліпшувалось. Латентний період знаходження рятівної підставки у піддослідних ювенільних тварин групи «ПЕН» скорочувався на 55% ($p < 0,05$) у порівнянні з «контролем». Тривалість виконання захисної реакції в лабіринті Морріса після НЕН зменшувалась на 53% ($p < 0,05$) у порівнянні з «контролем». А по відношенню до попереднього значення (ПЕН) даний показник майже не змінився, що можна оцінити як погіршення процесу формування захисної адаптивної реакції.

Для дослідження механізму організації просторової пам'яті за умов помірного і надмірного емоційного навантаження в ранньому онтогенезі ми обрали аналіз нейромедіаторного профілю. В численних літературних джерелах обговорювався аспект глутаматергічного механізму довготривалої посттетанічної потенціації, яка лежить в основі довготривалої пам'яті [16].

**Коефіцієнти кореляції (r)
між вмістом нейромедіаторних сполук і серотоніну
та показниками поведінки ювенільних щурів групи «контроль»**

Вміст сполуки у структурі	Піднесений хрестоподібний лабіринт			Лабіринт Морріса
	Кількість заходів у темні рукави	Кількість стійок	Грумінг	Латентний період
ГАМК кора	—	0,42	—	—
гіпокамп	0,35	—	- 0,48	- 0,34
Серотонін кора	—	- 0,52	—	0,31
гіпокамп	- 0,41	—	—	—
Глутамат кора	- 0,41	—	—	—
гіпокамп	- 0,5	0,39	0,47	0,35
Гліцин кора	0,31	0,40	—	—
гіпокамп	0,48	- 0,41	0,46	- 0,36

В меншій кількості робіт обговорювалась роль серотоніну щодо формування тривожності, а також підтримання когнітивної функції при навчанні з позитивним підкріпленням. Не менш відомий і представлений в науковій літературі ГАМК-ергічний механізм підтримання мнестичної активності [17]. Дані експериментальних досліджень стосувалися, в основному, молодих щурів, що доказує актуальність і важливість вивчення нейромедіаторних механізмів пам'яті в ранньому онтогенезі [18, 19].

Враховуючи залучення кори головного мозку і гіпокампу до формування окремих параметрів когнітивної активності, що були нами досліджені, логічним було визначити вміст нейромедіаторних амінокислот (НМА) і серотоніну в цих структурах у ювенільних щурів групи «контроль» та провести кореляційний аналіз між їх рівнем і показниками вродженої та набутої поведінки всередині групи. Зокрема, між маркерами спонтанної поведінкової активності та вмістом майже всіх досліджуваних сполук мав місце помірний кореляційний зв'язок в межах 0,31–0,61 як прямої, так і зворотної направленості (табл. 2).

Найбільш залежний від рівня НМА і серотоніну виявився показник кількості за-

ходів у темні рукави ПХЛ, що для щурів є звичайним безпечним середовищем перебування (див. табл. 2). Емоційна активність також піддавалась контролю з боку НМА і серотоніну. Глутамат, ГАМК і гліцин в гіпокампі залишаються головними НМА, що визначають стан тривожності ювенільних тварин при знаходженні на висоті. Отримані результати співпадають з даними наукових джерел щодо посилення тривожності при підвищенні вмісту глутамату і зменшенні ГАМК в мозку молодих щурів [15].

Аналіз встановлених кореляційних зв'язків та їх направленість, що представлені у табл. 2, дають можливість зробити наступні висновки. По-перше, коефіцієнти кореляції за знаком стосовно гліцину і ГАМК знаходяться в дзеркально зворотній залежності щодо глутамату і серотоніну. Дана закономірність важлива і логічна, враховуючи, що гліцин і ГАМК є ведучими класичними гальмівними медіаторами ЦНС, а глутамат, навпаки, збуджуючим нейротрансмітером. Серотонін, за нашими даними, як і глутамат, виконує функцію збудження, враховуючи встановлену закономірність щодо прямого чи зворотного кореляційного зв'язку. Натомість, дію серотоніну, за класичними уявленнями, пов'язують з галь-

мівним ефектом [16]. По-друге, за ступенем участі НМА і серотоніну у формуванні вродженої поведінки ювенільних щурів у висхідному стані можна розташовувати у такому порядку:

гліцин > глутамат > серотонін > ГАМК

По-третє, показники спонтанної поведінкової активності в найбільшій мірі визначаються вмістом гліцину в корі і гіпокампі, а також глутамату в гіпокампі, що також важливо з позиції балансу процесів збудження і гальмування в ЦНС взагалі, та, зокрема, у взаємовідношеннях кори і підкіркових структур.

Достатньо представлено кореляцій між показниками виконання набутої адаптаційної захисної реакції в лабіринті Морріса (латентний період знаходження підставки), що є маркером формування просторової пам'яті, та рівнем нейромедіаторних сполук. Зокрема, встановлено кореляційний зв'язок із вмістом серотоніну в корі, а також ГАМК, глутамату і гліцину в гіпокампі помірного характеру (див. табл. 2).

Такий же кореляційний аналіз був проведений між вмістом НМА і серотоніну та показниками поведінкової і мнестичної активності на фоні помірного та надмірного емоційного навантаження (табл. 3).

Аналізуючи зв'язки кореляції, що були встановлені в групі «контроль», з коефіцієнтами кореляцій в стані «ПЕН» та «НЕН», між показниками вродженої та набутої поведінки і вмістом НМА і серотоніну в корі і гіпокампі, було встановлено можливі механізми формування адаптивної захисної реакції щурів в ранньому онтогенезі. Зокрема, зменшення рухової активності за умов ПЕН пов'язано з вмістом гліцину в неокортексі, також є зв'язок глутамата і гліцина в гіпокампі зі стійками (див. табл. 3). Посилення грумінгу, що також мало місце при ПЕН, корелювало з вмістом серотоніну в гіпокампі.

Формування адаптивної захисної реакції при НЕН відрізнялося від впливу ПЕН на рівні вродженої поведінки надмірним зростанням тривалості некомфортного грумінгу. Кореляційний аналіз відношення

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції (r) між вмістом нейромедіаторних сполук і серотоніну та показниками поведінки ювенільних щурів за умов помірного та надмірного емоційного навантаження

Вміст сполуки у структурі	Піднесений хрестоподібний лабіринт						Лабіринт Морріса	
	Кількість заходів у темні рукави		Кількість стійок		Грумінг		Латентний період	
	ПЕН	НЕН	ПЕН	НЕН	ПЕН	НЕН	ПЕН	НЕН
ГАМК кора	—	—	—	-0,46	—	—	—	—
гіпокамп	—	—	—	0,52	—	0,32	—	—
Серотонін кора	—	—	—	—	—	—	—	—
гіпокамп	—	—	—	0,32	-0,33	—	—	—
Глутамат кора	—	—	—	—	—	—	—	—
гіпокамп	—	—	-0,30	-0,48	—	-0,38	-0,38	—
Гліцин кора	-0,30	-0,46	—	-0,55	—	—	—	—
гіпокамп	—	—	0,3	0,45	—	0,39	0,37	—

Примітки:

ПЕН — помірне емоційне навантаження,

НЕН — надмірне емоційне навантаження.

показника ґрумінгу до вмісту НМА і серотоніну в корі і гіпокампі виявив помірний зв'язок з ГАМК, глутаматом і гліцином гіпокампу. Таким чином, можна дійти висновку, що вроджена захисна поведінка за умов ПЕН формується за участю глутамату, гліцину і серотоніну гіпокампа, а відповідь на НЕН, в основному, визначається балансом ГАМК, глутамату і гліцину в гіпокампі.

Кореляційний аналіз між показниками набутої адаптаційної реакції, тобто латентного періоду виконання захисної реакції, що підкріплювалась інстинктом самозбереження, і вмістом НМА і серотоніну, на відміну від вродженої діяльності, виявив лише поодинокі помірні кореляційні коефіцієнти на моделі ПЕН (див. табл. 3). Покращення вироблення просторової пам'яті у ювенільних щурів на фоні ПЕН забезпечується, як видно з таблиці 3, збалансованою кількістю глутамату і гліцину в гіпокампі. Тобто, зменшення латентного періоду виконання захисної реакції корелює зі збільшенням вмісту глутамату і зменшенням вмісту гліцину в гіпокампі. Припускаємо, що порушення когнітивної активності, яке викликало НЕН, пов'язане з вмістом норадреналіна як гормону стресу, тому що зі сполуками, що вивчалися в корі та гіпокампі, не виявлено жодної кореляції.

Вища адаптивна реакція організму формується як за рахунок процесів швидкого реагування у вигляді рефлекторних відповідей, так і в результаті тривалих процесів, що трансформуються в особливі емоційні стани, які виконують функцію підкріплення і актуалізації виконавчих дій. Тобто, емоційне навантаження, що проявляється тривожністю, агресією, анксиолітичним/анксиогенним, депересивноподібними станами, може активно модулювати організацію адаптивної поведінки. Молекулярно-хімічною основою емоційного стану по суті є функціонування і взаємодія окремих

нейромедіаторних систем мозку, особливо лімбічних структур, і відносин їх з неокортексом. Найбільш відома роль моноамінергічних нейромедіаторів у формуванні тривожності і депресій. Зокрема, зменшення вмісту норадреналіну, адреналіну, дофаміну супроводжувалось негативним емоційним станом. Позитивний емоційний стан формувался на фоні зниженої активності серотонінергічної системи, а збільшення рівня серотоніну в головному мозку пов'язували з розвитком агресії [16].

Не менш відома концепція участі глутамату і ГАМК у формуванні депересивноподібних станів у тварин. Як нестача глутамату, так і надлишок вмісту ГАМК в мозку можуть призводити до розвитку депресії і психозів [16, 20]. Водночас, накопичення глутамату, особливо в гіпокампі, який є ведучою структурою ЦНС в організації просторової пам'яті у щурів, супроводжувалось нейротоксичним ефектом та, як наслідок, погіршенням когнітивної функції.

Дані наших досліджень є ще одним доказом участі гіпокампа у формуванні просторової пам'яті і підтвердженням участі глутамату у формуванні просторових енграм пам'яті, що достатньо широко представлені в науковій літературі [21, 22]. Новизною наших досліджень при цьому є встановлення даних положень відносно вікового аспекту, зокрема, щодо раннього онтогенезу.

Таким чином, в ранньому онтогенезі, як і у дорослих щурів за багатьма літературними даними, діяльність кори і гіпокампа та, як наслідок, вроджена і набута поведінка визначаються активністю дифузних нейромедіаторних систем [23, 24]. Але показники рухливості, емоційності, когнітивної функції ювенільних щурів мають особливий ансамбль участі ГАМК-, глутамат-, гліцин-, серотонінергічних медіаторних систем головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Помірне емоційне навантаження в ранньому онтогенезі викликало зменшення рухової активності, особливо стійок на 79% ($p < 0,05$), збільшення ґрумінгу

на 33% ($p < 0,05$), а також покращення просторової пам'яті. Надмірне емоційне навантаження супроводжувалось, на відміну від помірного, надмірним зростан-

- ням грумінгу — більш ніж у 6 разів, та погіршенням просторової пам'яті.
2. Зниження рухової активності за умов помірного емоційного навантаження пов'язано з вмістом глутамату в гіпокампі і гліцину в корі головного мозку. За умов надмірного емоційного навантаження встановлені кореляційні зв'язки помірної сили з ГАМК у корі головного мозку, серотоніном у гіпокампі, з глутаматом у гіпокампі і гліцином у корі та гіпокампі.
 3. Помірне посилення тривожності за умов помірного емоційного навантаження визначалося зниженням рівня серотоніну в гіпокампі ($r = -0,33$), а надмірна тривожність за умов гострого стресу визначалась накопиченням вмісту ГАМК ($r = 0,32$) і гліцину ($r = 0,39$) і зменшенням вмісту глутамату ($r = -0,38$) в гіпокампі.
 4. Формування набутої адаптивної захисної реакції за умов помірного емоційного навантаження відбувалося за участю підвищення глутаматергічної та зниження гліцинергічної активності гіпокампу. За умов надмірного емоційного навантаження кореляційних зв'язків між вмістом нейромедіаторних амінокислот та латентним періодом виконання захисної реакції в лабіринті Морріса не встановлено.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Galecka M, Bliźniewska-Kowalska K, Maes M, et al. *Pharmacol Rep* 2021;73(2): 346-356. doi: 10.1007/s43440-020-00202-2.
2. Quinn ME, Grant KE, Adam EK. *Stress* 2018;21(2): 119-127. doi: 10.1080/10253890.2017.1414800.
3. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, et al. *J Trop Pediatr* 2021;67(1): fmaa122. doi: 10.1093/tropej/fmaa122.
4. Inoue C, Shawler E, Jordan CH, Jackson CA. Veteran and Military Mental Health Issues. 2022 May 23. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022.
5. Guangjian Qi, Pei Zhang, Tongxia Li, et al. *Nat Commun* 2022;13(1): 577. doi: 10.1038/s41467-022-28190-2.
6. Monireh-Sadat Mousavi, Alireza Imani, Sogol Meknatkhah, et al. *Iran J Basic Med Sci* 2019;22(10): 1179-1185. doi: 10.22038/ijbms.2019.32888.7857.
7. Ayala-Lopez N, Watts SW. *Compr Physiol* 2021;11(3): 2279-2295. doi: 10.1002/cphy.c200035.
8. Nuno-Perez A, Trusel M, Lalive AL, et al. *Neuron* 2021; 109(6): 947-956. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.008.
9. Mi Kyoung Seo, Sehoon Jeong, Dae-Hyun Seog, et al. *J Affect Disord* 2022;324: 8-15. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.089.
10. Kozhem'jakin JuM. Naukovo-praktychni rekomendacii' z utrymannja laboratornyh tvaryn ta roboty z nymy: posib, *Kyi'v*, 2017: 182 p.
11. Kostina IO, Gar'kavenko VV. *Bioriznomanittja, ekologija ta eksperymental'na biologija* 2022;24(2): 13-22. <https://doi.org/10.34142/2708-5848.2022.24.2.02>
12. Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT. *Exp Anim* 2022; 71(3): 264-280. doi: 10.1538/expanim.21-0120.
13. Demchenko OM, Rodyns'kyj OG, Kozlova JuV, et al. *Probl endokryn patologii'* 2022;1: 85-92.
14. Demchenko OM. *Medychni Perspektyvy* 2014;19(4): 12-17.
15. Shao FB, Fang JF, Wang SS, et al. *Mol Brain* 2021;14(1): 139. doi: 10.1186/s13041-021-00849-9.
16. Xia G, Han Y, Meng F, et al. *Mol Psychiatry* 2021;26(7): 2837-2853. doi: 10.1038/s41380-021-01053-w.
17. Pierre Lecoufflet, Candice M Roux, Brigitte Potier, et al. *Cereb Cortex* 2021;31(1): 694-701. doi: 10.1093/cercor/bhaa253.
18. Geoffrey A Dunn, Joel T Nigg, Elinor L Sulliva. *Pharmacol Biochem Behav* 2019;182: 22-34. doi: 10.1016/j.pbb.2019.05.005.
19. Saleh MG, Papantoni A, Mikkelsen M, et al. *Am J Neuroradiol* 2020;41(6): 1099-1104. doi: 10.3174/ajnr.A6543
20. Hazarika I, Mukundan GK, Sundari PS. *Nat Prod Res* 2022;36(23): 6156-6159. doi: 10.1080/14786419.2022.2057493.
21. Saffarpour S, Shaabani M, Naghdi N, et al. *Physiol Behav* 2017;175: 97-103. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.025.
22. Vandrezza Cardoso Bortolotto, Stifani Machado Araujo, Franciane Cabral Pinheiro, et al. *Physiol Behav* 2020; 222: 112892. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112892.
23. Cassidy E Wideman, Kristen H Jardine, Boyer D Winters. *Neurobiol Learn Mem* 2018;156: 68-79. doi: 10.1016/j.nlm.2018.11.001.
24. Lang Huang, Jing Wang, Guanmei Liang, et al. *Theragnostics* 2021;11(19): 9296-9310. doi: 10.7150/thno.60531.

НЕЙРОХІМІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ

Демченко О. М., Козлова Ю. В., Сіроух С. С.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
jyliftuna@gmail.com

Емоційне навантаження супроводжується нейромедіаторним дисбалансом протягом онтогенезу, особливості якого є мало визначеними. Взаємозв'язок між змінами нейромедіаторів в корі головного мозку і гіпокампі та змінами поведінково-когнітивної активності у ювенільних щурів потребує ґрунтовного дослідження.

Мета роботи — дослідити нейромедіаторний механізм формування адаптивної реакції мозку ювенільних щурів за умов помірного і надмірного емоційного навантаження.

Матеріали та методи. Помірне та надмірне емоційне навантаження моделювали у відкритому водному просторі. Дослідження вродженої та набутої поведінки проводили у піднесеному хрестоподібному лабіринті, фіксували кількість заходів у темні рукави, кількість стійок, тривалість ґрумінгу, та у водному лабіринті Морріса — визначали латентний період знаходження рятівної підставки. Хроматографічно визначали вміст нейромедіаторних сполук (ГАМК, глутамат, гліцин) і серотоніну в корі головного мозку і в гіпокампі. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), стандартних відхилень (SD), використання t-тесту Стьюдента та кореляційного аналізу за критерієм Пірсона.

Результати. Дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів з помірним емоційним навантаженням показало зменшення кількості заходів у темні рукави на 53% і кількості стійок на 79% ($p < 0,05$), подовження тривалості некомфортного ґрумінгу на 33% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. У щурів з надмірним емоційним навантаженням зменшувались кількість заходів у темні рукави на 45% і число стійок на 74% ($p < 0,05$) відносно стану «контроль». Латентний період знаходження рятівної підставки у піддослідних ювенільних тварин групи «помірне емоційне навантаження» скорочувався на 55% ($p < 0,05$), а у тварин групи «надмірне емоційне навантаження» на 53% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Кореляційний аналіз показав, що зменшення рухової активності за умов надмірного емоційного навантаження пов'язано з вмістом гліцину в неокортексі, а також є зв'язок глутамата і гліцина в гіпокампі зі стійками. Посилення ґрумінгу, що також мало місце при надмірній дії емоційного стресу, корелювало з вмістом серотоніну в гіпокампі.

Висновки. Формування набутої адаптивної захисної реакції за умов помірного емоційного навантаження відбувалося за участю підвищення глутаматергічної та зниження гліцинергічної активності гіпокампа. За умов надмірного емоційного навантаження кореляційних зв'язків між вмістом нейромедіаторів та латентним періодом виконання захисної реакції в лабіринті Морріса не встановлено.

Ключові слова: емоційне навантаження, головний мозок, ювенільні щури, ГАМК, глутамат, гліцин, серотонін, поведінка.

NEUROCHEMICAL MECHANISM OF BEHAVIORAL REACTIONS FORMATION UNDER CONDITIONS OF EMOTIONAL LOAD IN EARLY ONTOGENESIS

O. M. Demchenko, Yu. V. Kozlova, S. S. Siroukh

*Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
jyiftuna@gmail.com*

Emotional overload is accompanied by a neurotransmitter imbalance during ontogenesis, the specifics of which are poorly defined. The relationship between changes in neurotransmitters in the cerebral cortex and hippocampus with changes in behavioral and cognitive activity in juvenile rats requires detailed investigation.

Aim: to study of the neurotransmitter mechanism of the adaptive response formation of the juvenile rat brain under the conditions of moderate and excessive emotional overload.

Materials and methods. Acute and chronic stress were simulated in an open water space. The study of innate and acquired behavior was carried out in an elevated plus maze, the number of enters into the dark arms, the number of stands, the duration of grooming were recorded, and in the Morris water maze — the latent period of finding the rescue stand was determined. Chromatographically determined the content of neurotransmitter compounds (GABA, glutamate, glycine) and serotonin in the cerebral cortex and hippocampus. Mathematical processing included calculations of arithmetic mean values (M), standard deviations (SD), Student's t-test, and Pearson's correlation analysis.

Results. A study of the spontaneous behavior of juvenile rats with moderate emotional overload showed a decrease in the number of enters into the dark arms by 53% and the number of stands by 79% ($p < 0.05$), an increase in the duration of uncomfortable grooming by 33% ($p < 0.05$) compared to the control. In the rats of the «excessive overload» group, the number of enters into the dark arms decreased by 45% and the number of racks by 74% ($p < 0.05$) compared to the control condition. The latent period of finding the rescue stand in experimental juvenile animals of the "moderate overload" group was reduced by 55% ($p < 0.05$), and in animals of the "excessive overload" group by 53% ($p < 0.05$) compared to the control. Correlation analysis showed that a decrease in motor activity under conditions of moderate overload is associated with the content of glycine in the neocortex, and there is also a connection between glutamate and glycine in the hippocampus with racks. The enhancement of grooming, which also occurred under the influence of moderate overload, was correlated with the content of serotonin in the hippocampus.

Conclusions. The formation of the acquired adaptive protective reaction under conditions of moderate overload occurred with the participation of an increase in glutamatergic and a decrease in glycinergic activity of the hippocampus. Under conditions of excessive overload, correlations between the content of neurotransmitters and the latent period of the protective reaction in the Morris maze have not been established.

Key words: emotional overload, brain, juvenile rats, GABA, glutamate, glycine, serotonin, behavior.