

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ BALB/c

© 2019 г. К. А. Никольская¹ *, В. В. Толченникова¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: nikolskaya.kira@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.11.2018 г.

После доработки 09.01.2019 г.

Принята к публикации 25.02.2019 г.

Цель исследования – изучить изменения нейромедиаторных систем в структурах мозга и гормонов в сыворотке крови в зависимости от функционального состояния пищевой активности мышей линии BALB/c. Оказалось, что голодный фон по сравнению с сытым состоянием сопровождался увеличением содержания норадреналина и серотонина в гипоталамусе, дофамина в гиппокампе и серотонинового обмена в стриатуме. Параллельно с этим содержание лептина, нейропептида Y и тиреоидных гормонов в крови снизилось. Наибольшая чувствительность к мотивационному состоянию, связанному с осуществлением пищедобывательного поведения, была выявлена в стриатуме – возрастал обмен всех трех медиаторов при сохранности нейромедиаторной активности, характерной для голодного фона. Гормональный ответ также зависел от пищевой активности: содержание лептина, нейропептида Y и тиреоидных гормонов снижалось при голоде, которое еще более понизилось в случае пищедобывательного поведения, несмотря на многократное получение пищи в опыте. При этом содержание грелина и кортикостерона достоверно возросло. Полученные результаты свидетельствуют о том, что во всех изученных структурах нейромедиаторы реагируют на метаболический фактор – возбуждение пищевого центра и проявляют индифферентность на когнитивный фактор, за исключением стриатума. В отличие от нейромедиаторов гормональная система вовлечена в ответ на оба фактора: метаболический и когнитивный в виде снижения содержания их в крови, уровень которых в последнем случае усиливается.

Ключевые слова: нейромедиаторы, пептидные гормоны, гипоталамус, гиппокамп, стриатум, сытость, голод, обучение, мыши

DOI: 10.1134/S0869813919050078

Как известно, поддержание энергетического баланса организма связано с пищевым поведением, немаловажную роль в котором, как было показано, играют такие пептидные гормоны как грелин, лептин, нейропептид Y и др., секретируемые как в желудочно-кишечном тракте, жировой ткани, периферической нервной системе, так и в мозге [1]. Имеются многочисленные данные о том, что грелин может рассматриваться как инициатор потребления пищи, а лептин и нейропептид Y как среднесрочный модулятор сигнала насыщения [2]. Причем, показано, что пептиды могут оказывать опосредованное влияние через дофаминергические пути на процессы, связанные с пищевыми предпочтениями [3]. В последнее время все чаще стали говорить о том, что гормонально-медиаторные факторы отвечают не столько за факт потребления пищи, сколько за мотивационные механизмы, обеспечивающие ор-

ганизацию и реализацию пищевой активности [4]. Немалую роль в этом играют моноамины — дофамин, норадреналин и серотонин, непосредственно участвующие в формировании и реализации пищевой мотивации [5, 6], которые через гипоталамо-лимбические структуры обуславливают осуществление когнитивных процессов [7].

Однако анализ поведенческих моделей, используемых для изучения пищевой активности, показал, что они крайне просты [8] и не пригодны для изучения мотивационного фактора, если под мотивацией понимать “потребность, реализуемую в действии”, а не возбуждение безусловного центра (афферентного звена гомеостазиса). В связи с этим для выяснения вопроса о роли моноаминов и гормонов в обеспечении мотивационной пищевой активности была использована поведенческая модель, требующая от животного формирования устойчивого мотивационного состояния [9]. В настоящей работе у мышей линии BALB/c был исследован уровень нейротрансмиттеров в структурах мозга, а также гормонов — регуляторов энергетического баланса в крови при таких функциональных состояниях как сытость, голод и в ситуации решения сложной пищедобывательной задачи.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы 30 половозрелых самцов мышей линии BALB/c (питомник “Столбовая”, масса тела 20–22 г), которых содержали в клетках по 10 особей. Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1 — сытые животные, содержащиеся в условиях свободного доступа к пище; 2 — мыши, подвергаемые пищевой депривации (24 ч голода через сутки); 3 — животные, которым предлагалось решить проблемную пищедобывательную задачу на фоне пищевой депривации.

Мышам в условиях свободного выбора предлагалось сформировать целенаправленное 4-звенное пищедобывательное поведение в циклической форме в многоальтернативном лабиринте, структура которого описана в ряде публикаций [9]. Отличительная особенность используемой поведенческой модели состояла в том, что для многократного получения подкрепления (кусочков сыра) в пределах одного опыта животные должны были самопроизвольно покинуть лабиринт после изъятия пищи в 2-х из четырех имеющихся в лабиринте кормушек, выйти в непищевую область и вновь зайти в лабиринт. Только в этом случае животные повторно получали подкрепление в тех же кормушках. Интервал между опытами соответствовал 48 ч, уровень пищевой депривации — 24 ч. Длительность опыта составляла 10 мин.

В процессе обучения регистрировали следующие параметры: двигательную активность в виде общего числа пройденных отсеков за опыт (ΣDA_{OP}) и 18 психоэмоциональных реакций, которые по степени выраженности двигательной активности и психоэмоциональному напряжению были объединены в три типа, включающих различные классы проявлений: *контекстный тип* — объединяющий классы: ориентировочные (нюханье, стойки), ориентационные (остановки, колебания в развилках); *пассивный тип*, включающий классы — груминг (умывание, чесание), двигательная заторможенность (сидение, лежание), пассивное избегание (замирание, скуление); *невротико-подобный тип*, включающий классы — смещенные (лизание, грызение предметов), стрессовые реакции (чихание, отряхивание), невротические проявления (тики, прыжки, чесотка — навязчивое чесание), активное избегание (карапкание вверх). Расчет осуществляли с помощью частотного анализа появления различных реакций в поведении с учетом весовых коэффициентов, которые предварительно были вычислены на основе большого массива данных по формуле $K_i = 1/P_i$, где P_i — вероятность возникновения реакции.

Структуры мозга — гипоталамус, гиппокамп и стриатум извлекали и замораживали в жидком азоте. Перед определением содержания нейротрансмиттеров пробы

размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон—стекло) в 20 объемах 0.1 N HClO_4 с добавлением диоксибензиламина (0.5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10000 g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США) с аналитической колонкой Phenomenex (C18, $4 \times 150 \text{ мм}$, 4 мкм). Оценку полученных значений в нмоль/мл переводили в нмоль/г ткани без нормализации к уровню белка [10].

Для оценки содержания гормонов в сыворотке крови сразу после окончания обучения мышей выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира. Определение содержания гормонов в крови производили на базе ФГБУ “НИИ морфологии человека” РАМН (М.В. Кондашевской, В.А. Мхитаровым и М.Е. Диатроповым), используя микропланшетный иммуоферментный анализатор “ANTHOS 2010” (Австрия), определяли уровень грелина, лептина, нейропептида Y “Cusabio biotech. co., LTD” (Китай), кортикостерона (IBL, Германия), тестостерона “DBC” (Канада).

Забор крови для анализа содержания гормонов и тканей для оценки уровня нейромедиаторов в структурах ЦНС проводили с 10:00 до 11:00 ч. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом использования лабораторных животных, принятым и утвержденным комиссией по биоэтике.

Видеозапись поведения в лабиринте на основе экспертной оценки преобразовывалась в текст, который подвергался анализу с помощью оригинального программного обеспечения: программы Labyrinth-2 (К.А. Никольская и др.) и Wood (Д.С. Бережной). Статистическая обработка данных выполнена в программе Microsoft Excel 2003 и Matlab (R2007a) с использованием t -критерия Стьюдента и показателя λ – Колмогорова–Смирнова для оценки кривой распределения. В случае распределения, отличного от нормального, использовали непараметрический критерий U Манна–Уитни для сравнения несвязанных совокупностей. Данные приведены как среднее \pm доверительный интервал ($M \pm D$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ нейромедиаторов в структурах мозга на примере изучения гипоталамуса, гиппокампа и стриатума выявил четкую структурно-обусловленную гетерогенность реакций этих структур, а также гормональную зависимость в ответ на изменение функционального состояния мышей линии BALB/c.

Сытый фон. Из всех исследованных структур гипоталамус характеризовался наибольшей концентрацией норадреналина (НА) (табл. 1). Дофамин (ДА) при наличии сходных значений серотонина (5-НТ) был представлен в этой структуре крайне слабо. Суммарное содержание нейромедиаторов в гипоталамусе составляло $7.45 \pm 0.09 \text{ нмоль/г}$ ткани при их соотношении: $\text{НА} \cong 5\text{-НТ} \gg \text{ДА}$ (рис. 1А). Согласно обменным коэффициентам оборот ДА и 5-НТ был, в основном, смещен в сторону синтеза (табл. 1). Медиаторная активность в гиппокампе была намного слабее, отличаясь от гипоталамуса не только суммарным содержанием – $1.43 \pm 0.27 \text{ нмоль/г}$ ткани, но и их соотношением: $5\text{-НТ} > \text{НА} \gg \text{ДА}$ (табл. 1, рис. 1А). Согласно обменным коэффициентам в гиппокампе преобладали процессы расщепления. Стриатум в отличие от двух других структур имел наибольшее содержание ДА, которое по сравнению с другими медиаторами, так и другими структурами мозга, составляло основной медиаторный фон данной структуры: $\text{ДА} \gg 5\text{-НТ} \gg \text{НА}$ (табл. 1, рис. 1А).

Анализ содержания гормонов в сыворотке крови на сытом фоне показал, что у мышей линии BALB/c, так же, как и у других животных и человека [11], содержание грелина и лептина в сыворотке крови существенно преобладало по сравнению

Таблица 1. Особенности нейромедиаторного обмена в структурах мозга при различных функциональных состояниях мышей BALB/c ($M \pm D$), нмоль/г

Структуры мозга	Медиаторы	Сытость (С)	Голод (24 ч)	Информационная нагрузка
Гипоталамус	НА	3.19 ± 0.18	3.75 ± 0.15**↑	3.75 ± 0.17
	ДОФУК	0.17 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.20 ± 0.01
	ДА	1.21 ± 0.07	1.27 ± 0.07	1.46 ± 0.14
	ДОФУК/ДА	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.15 ± 0.01
	ГВК	0.67 ± 0.03	0.87 ± 0.07**↑	0.86 ± 0.08
	ГВК/ДА	0.55 ± 0.02	0.65 ± 0.04*↑	0.63 ± 0.03
	5ОИУК	1.55 ± 0.11	2.10 ± 0.10*↑	1.96 ± 0.19
	5-НТ	3.05 ± 0.11	3.34 ± 0.06*↑	3.37 ± 0.12
5ОИУК/5-НТ	0.52 ± 0.02	0.63 ± 0.03**↑	0.58 ± 0.04	
Гиппокамп	НА	0.54 ± 0.07	0.53 ± 0.06	0.58 ± 0.05
	ДОФУК	0.14 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.06
	ДА	0.08 ± 0.01	0.11 ± 0.02*↑	0.14 ± 0.02
	ДОФУК/ДА	2.16 ± 0.26	0.98 ± 0.18**↓	0.89 ± 0.07
	ГВК	0.10 ± 0.01	0.13 ± 0.02*↑	0.17 ± 0.08
	ГВК/ДА	1.26 ± 0.15	1.07 ± 0.03*↓	0.94 ± 0.16
	5ОИУК	0.52 ± 0.02	0.60 ± 0.04**↑	0.59 ± 0.04
	5-НТ	0.83 ± 0.05	0.85 ± 0.05	0.89 ± 0.04
5ОИУК/5-НТ	0.59 ± 0.03	0.71 ± 0.05*↑	0.66 ± 0.05	
Стриатум	НА	0.55 ± 0.07	0.53 ± 0.08	0.87 ± 0.07^^↑
	ДОФУК	6.74 ± 0.50	6.27 ± 0.21	7.97 ± 0.33^^↑
	ДА	100.77 ± 3.63	92.43 ± 2.82*↓	111.06 ± 6.28^↑
	ДОФУК/ДА	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01
	ГВК	13.09 ± 1.13	14.18 ± 1.02	15.95 ± 1.07^↑
	ГВК/ДА	0.12 ± 0.01	0.15 ± 0.01*↑	0.14 ± 0.01
	5ОИУК	1.97 ± 0.24	2.82 ± 0.21**↑	3.27 ± 0.16^^↑
	5-НТ	4.51 ± 0.20	4.35 ± 0.16	5.17 ± 0.18^^↑
5ОИУК/5-НТ	0.43 ± 0.04	0.62 ± 0.06**↑	0.55 ± 0.07	

Примечания: группу с пищевой депривации сравнивали с группой сытых мышей (*), а группу, подвергнутую информационной нагрузке, сопоставляли с группой, находившихся в состоянии голода (^); *, ^ – $p < 0.05$ и **, ^^ – $p < 0.01$ пороги достоверных различий согласно критериям Манна–Уитни.

с другими изученными гормонами, при этом лептин в 6 раз превосходил грелин по концентрации (табл. 2).

Голодный фон. Уровень нейромедиаторов, обусловленный 24-часовой депривацией, оказался наиболее выраженным в гипоталамусе и гиппокампе (табл. 1). В гипоталамусе на фоне утилизации ДА и оборота 5-НТ увеличивалось содержание НА и 5-НТ ($U_{НА} = 1.8$; $p < 0.001$ и $U_{5-НТ} = 20$; $p < 0.004$). Отличительная особенность гиппокампа проявилась в достоверном возрастании содержания ДА ($U = 8.2$; $p < 0.001$), при том, что эта структура не является дофаминергической (рис. 1). В стриатуме на фоне снижения ДА увеличился серотониновый обмен ($U = 6.5$; $p < 0.001$).

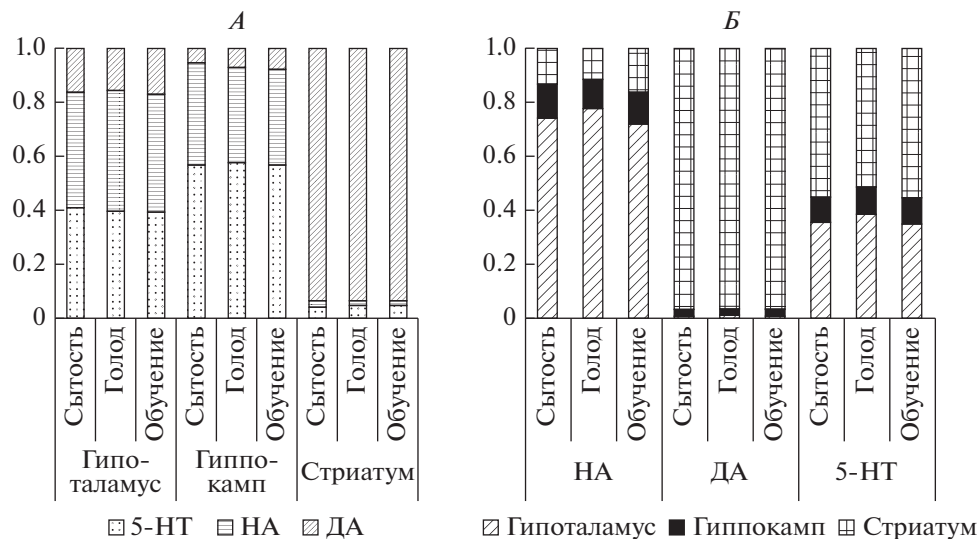


Рис. 1. Баланс нейромедиаторов в зависимости от состояния пищевой активности мышей BALB/c. *А* – соотношение содержания нейромедиаторов в пределах одной структуры; 5-НТ – серотонин, НА – норадреналин, ДА – дофамин. *Б* – доля биогенных аминов в исследуемых структурах мозга. По вертикали – вклад в общую сумму содержания нейромедиаторов в структурах, принятых за единицу; по горизонтали – *А*: соотношение содержания нейромедиаторов в пределах одной структуры; площадь с точками – норадреналин, горизонтальная штриховка – дофамин, косые линии – серотонин; *Б*: представленность нейромедиаторов в различных структурах мозга; косая штриховка – гипоталамус, черная площадь – гиппокамп, сетка – стриатум.

Реакция гормональных систем к состоянию голода оказалась различной (табл. 2). Несмотря на широко распространенное представление о грелине как гормоне голода [12], мы не выявили изменения грелина на фоне голода. В то же время содержание кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови оказалось достоверно сниженным (табл. 2).

ИНФОРМАЦИОННАЯ НАГРУЗКА

Несмотря на выраженные холерические признаки поведения мышей BALB/c [13], животные смогли решить предложенную пищедобывательную задачу. Уже на начальном этапе обучения на фоне исходно высокой двигательной активности ($\Sigma\text{ДА}_{\text{оп}} = 481 \pm 51.2$) и низкого уровня пассивно-оборонительных реакций (0.01 ± 0.005) мыши сразу же брали подкрепление в обеих кормушках. Процесс распознавания задачи завершался к 9–11 опытам (83.1 ± 8.2 проб), после чего начинался этап формирования навыка – выделение алгоритма пищедобывательного поведения за счет угашения нерациональных и ошибочных вариантов выполнения задачи. Особенность этапа стабилизации состояла в том, что при наличии высокой мотивационной активности устойчивость сформированного поведения была невысокой за счет слабого тормозного процесса [13]. Неустойчивость условнорефлекторной активности на этапе реализации навыка сопровождалась увеличением числа невротико-подобных проявлений (с 0.15 ± 0.03 на начальном этапе до 0.31 ± 0.05 на этапе стабилизации).

Таблица 2. Уровень гормонов, участвующих в контроле энергетического баланса при различных функциональных состояниях у мышей BALB/c ($M \pm D$)

Гормоны	Сытость (С)	Пищевая депривация, ПД	Информационная нагрузка, ИН
Грелин, пг/мл	2343.65 ± 455.56	2603.39 ± 652.027 С–ПД $p > 0.05$	3935.52 ± 686.85* [↑] ПД–КН $p < 0.01$
Лептин, пг/мл	15063.51 ± 959.93	11572.51 ± 1817* [↓] С–ПД $p < 0.03$	7505.95 ± 1050* [↓] ПД–КН $p < 0.01$
Нейропептид Y, пг/мл	6.86 ± 1.13	4.69 ± 0.76* [↓] С–ПД $p < 0.05$	4.50 ± 0.67 ПД–КН $p > 0.05$
Общий Т3, нмоль/л	3.89 ± 0.53	2.23 ± 0.44* [↓] С–ПД $p < 0.01$	1.42 ± 0.23* [↓] ПД–КН $p < 0.01$
Общий Т4, нмоль/л	58.64 ± 7.25	38.71 ± 5.61* [↓] С–ПД $p < 0.01$	28.94 ± 4.05* [↓] ПД–КН $p < 0.03$
Кортикостерон, нмоль/л	427.02 ± 66.40	481.71 ± 74.41 С–ПД $p > 0.09$	642.75 ± 101.39* [↑] ПД–КН $p < 0.05$
Тестостерон, нмоль/л	8.07 ± 1.20	6.43 ± 1.22 С–ПД $p > 0.09$	7.42 ± 1.50 ПД–КН $p > 0.09$
Масса тела, г	23.39 ± 1.17	22.26 ± 1.11 С–ПД $p > 0.07$	22.23 ± 1.13 ПД–КН $p > 0.09$

Примечание: С–ПД – достоверные различия по сравнению с сытым фоном; ПД–ИН – достоверные различия по сравнению с голодным фоном; * – значения доверительного интервала согласно критериям Манна–Уитни.

Анализ уровня медиаторов в исследованных системах демонстрирует, что, в отличие от гипоталамуса и гиппокампа, наибольшая чувствительность к информационной нагрузке выявлена в стриатуме. Примечательно, что именно в этой структуре происходило возрастание обмена всех трех медиаторов за счет увеличения содержания продуктов его распада (табл. 1, рис. 1Б). В этой ситуации в гипоталамусе выявлено увеличение содержания дофамина, а в гиппокампе – уменьшение содержания продуктов его распада. Реакция гормональных систем на информационную нагрузку с учетом пищевой депривации оказалась разнонаправленной (табл. 2). В то время как содержание лептина и тиреоидных гормонов продолжало снижаться, уровень грелина и кортикостерона достоверно возрастал относительно голодного состояния.

Кроме того выяснилось, что, несмотря на различия в уровне нейромедиаторов при изменениях функционального состояния организма, их баланс как внутриструктурный, так и межструктурный (как показатель распределения медиаторной активности в различных структурах), в целом, оказался устойчивым по отношению к смещению функционального состояния в сторону большего психоэмоционального напряжения (уровень невротических проявления увеличился с 0.06 до 0.22, $p < 0.05$). При этом увеличение напряжения сопровождалось усилением обмена медиаторов (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования последних десятилетий существенно расширили представления об участии медиаторов в регуляции пищевой активности как на уровне периферической, так и центральной нервной систем. Согласно данным литературы периферические влияния дофамина и серотонина состоят в реализации перистальтиче-

ских и секреторных рефлексов, в обеспечении нормального пищеварения и в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта [5, 11]. Центральные влияния этих медиаторов на гипоталамическом уровне, в основном, проявляются в регуляции потребления пищи, массы тела и расхода энергии как у животных, так и у человека [14]. В последнее время стали говорить о ведущей роли психических и мотивационных факторов (желание, симпатия, аппетит, системы вознаграждения), которые, влияя на потребление пищи [15].

Полученные в нашей работе факты в полном соответствии с имеющимися в литературе данными продемонстрировали высокую чувствительность медиаторных систем мышей линии BALB/c к состоянию голода. Однако пищеводобывательная мотивация, т.е. заинтересованность в многократном получении пищи, слабо отражалась на медиаторном ответе не только в гипоталамусе, но и в гиппокампе, хотя последнему отводят ключевую роль в организации мотивационного состояния [16]. Несмотря на большое количество получаемой в опыте пищи (сыр), нейрохимические сдвиги в этих структурах отражали уровень, характерный для голодного состояния. И только стриатум проявил высокую чувствительность к мотивационной активности, что проявлялось в изменении всех изученных нейромедиаторов, это подтверждает представление о ведущей роли стриопаллидарной системы мозга в механизмах организации поведения и внимания [17]. Учитывая наличие структурной топографии медиаторной гетерогенности, с одной стороны, и устойчивость их баланса к различным проявлениям пищевого состояния, с другой стороны, мы полагаем, что функциональный характер нейрохимических сдвигов можно рассматривать как свидетельство системной реакции мозга в ответ на метаболические сигналы организма.

Исследуемые в нашей работе такие мультифакторные гормоны, как грелин, лептин, нейропептид Y, тиреоидные гормоны (Т3 и Т4), как и гормоны коры надпочечников, рассматриваются в качестве регуляторов энергообмена. Считается, что грелин и лептин находятся в реципрокных отношениях: первый играет важную роль в регуляции аппетита и регулировании массы тела [18]. Основная функция второго состоит в контроле расхода энергии за счет снижения аппетита, а также синтеза гормонов щитовидной железы, теплообразования и стимулирования продукции глюкокортикоидов [19]. При этом выяснилось, что серотонин принимает непосредственное участие в регуляции реципрокных отношений между лептином и нейропептидом Y [18, 20].

Исследования гормонального профиля показали, что концентрации подавляющего числа изученных гормонов, за исключением грелина и кортикостерона, изменялись после пищевой депривации в течение 24 ч. При этом в отличие от уровня медиаторов в мозге содержание гормонов в крови последовательно снижалось по мере увеличения функциональной нагрузки: сытость—голод—мотивационная деятельность. Исключение составили грелин и кортикостерон, содержание которых на фоне мотивационной активности было достоверно увеличено. Таким образом, отличительная особенность реакции гормонального профиля на мотивационную активность (пищедобывание в лабиринтной среде) состояла в том, что изменение уровня гормонов реципрокно коррелировало с уровнем психо-эмоционального напряжения. Оказалось, что чем выше была степень функциональной нагрузки — сытость (нулевой уровень)—голодное состояние в камере содержания (пассивное состояние)—реализация потребности в пищеводобывательной ситуации (активное состояние), тем ниже оказывалось содержание гормонов в крови. При этом, наиболее выраженное падение секреции тиреоидных гормонов в этом ряду, вероятнее всего, отражает работу механизма, направленного на поддержание массы тела [20]. Учитывая, что при *пищедобывании* основные изменения наблюдаются на фоне голода (пассивного состояния), увеличение уровня грелина и кортикостерона в кро-

ви, как и активация медиаторного обмена в стриатуме, позволяет рассматривать эти факты как отражение психо-эмоционального напряжения при реализации пищедобывательной мотивации [8].

Таким образом, на основании проведенных исследований высказывается предположение о том, что как нейромедиаторная, так и гормональная системы чувствительны к изменениям внутренней среды организма. В условиях информационной нагрузки гормональные системы реагировали намного сильнее, чем нейромедиаторные, преимущественно снижением содержания уровня гормонов в крови.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование осуществлено в рамках госзадания по договору 11-1-16, № ЦИТИС, АААА-А-16-116021660055-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Druce M., Bloom S.R. Central regulators of food intake. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 6(4): 361–367. 2003.
2. Baldo B.A., Pratt W.E., Will M.J., Hanlon E.C., Bakshi V.P., Cador M. Principles of motivation revealed by the diverse functions of neuropharmacological and neuroanatomical substrates underlying feeding behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(9): 1985–1998. 2013.
3. Zheng H., Corkern M., Stoyanova I., Patterson L.M., Tian R., Berthoud H.R. Peptides that regulate food intake: appetite-inducing accumbens manipulation activates hypothalamic orexin neurons and inhibits POMC neurons. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284(6):1436–1444. 2003.
4. Valassi E., Scacchi M., Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 18(2): 158–168. 2008.
5. Kim D.Y., Camilleri M. Serotonin: A mediator of the brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.* 95(10): 2698–2709. 2000.
6. Puga L., Alcántara-Alonso V., Coffeen U., Jaimes O., de Gortari P. TRH injected into the nucleus accumbens shell releases dopamine and reduces feeding motivation in rats. *Behav. Brain Res.* 306(1): 128–136. 2016.
7. Aarts E., van Holstein M., Cools R. Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Front Psychol.* 2(163): 1–11. 2011.
8. Minor R.K., Villarreal J., McGraw M., Percival S.S., Ingram D.K., de Cabo R. Calorie restriction alters physical performance but not cognition in two models of altered neuroendocrine signaling. *Behav. Brain Res.* 189(1): 202–211. 2008.
9. Никольская К.А. Системно-информационный подход к изучению познавательной деятельности животных. Большой практикум по высш. нервн. деят. и нейрофизиологии. Учебное пособие. М. Линор. 5–31. 2009. [Nikolskaya K.A. Sistemno-informacionnyj podhod k izucheniyu poznavatel'noi deyatel'nosti zhivotnih. Bol'shoj praktikum po vyssh. nervn. deyatel. i nejrofizologii [The system-information approach to the study of animal cognitive activity]. *Uchebnoe posobie.* М. Линор. 5–31. 2009.]
10. Клодт П.М., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Козловская М.М., Майский А.И. Изучение эффектов гептапептида селанка на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар. Психофармакология и биологическая наркологию. 5(3): 984–988. 2007. [Klodt P.M., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Kozlovskaya M.M., Majskij A.I. The study of the effects of heptapeptide Selank on the content of monoamines and their metabolites in the brain structures of Wistar rats]. *Psihofarmakologiya i Biologicheskaya Narkologiya.* 5(3): 984–988. 2007. (In Russ.)].
11. Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger principles of biochemistry.* 5th. W. H. Freeman. 2008.
12. Egecioglu E., Jerlhag E., Salome N., Skibicka K.P., Haage D., Bohlooly Y.M., Andersson D., Bjursell M., Perrissoud D., Engel J.A., Dickson S.L. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict. Biol.* 15: 304–311. 2010.
13. Кондашевская М.В., Мхитаров В.А., Никольская К.А., Серкова В.В., Диатроптов М.Е. Характеристика уровня гормонов и морфофункционального состояния коркового вещества надпочечников при пищевой депривации и когнитивном напряжении у мышей BALB/c. Фундаментальные исследования. (10): 776–780. 2013. [Kondashevskaya M.V., Mhitarov V.A., Nikolskaya K.A., Serkova V.V., Diatroptov M.E. The hormonal pattern and morphofunctional state of the adrenal cortex during food deprivation and cognitive strain in BALB/c mice. *Fundamental'nye issledovaniya.* (10): 776–780. 2013. (In Russ.)].

14. Ramos E.J.B., Meguid M.M., Campos A.C.L., Coelho J.C.U. Neuropeptide Y, α -melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition*. 21(2): 269–279. 2005.
15. Finlayson G., King N., Blundell J.E. Is it possible to dissociate 'liking' and 'wanting' for foods in humans? A novel experimental procedure. *Physiol. Behav.* 90: 36–42. 2007.
16. Davidson T.L., Kanoski S.E., Schier L.A., Clegg D.J., Benoit S.C. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7(6): 613–616. 2007.
17. Shiflett M.W., Balleine B.W. Molecular substrates of action control in cortico-striatal circuits. *Prog. Neurobiol.* 95(1): 1–13. 2011.
18. Gautron L., Elmquist J.K. Sixteen years and counting: An update on leptin in energy balance. *J. Clin. Invest.* 121(6): 2087–2093. 2011.
19. Chandra R., Liddle R.A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 25(5):441–446. 2009.
20. Lam D.D., Garfield A.S., Marston O.J., Shaw J., Heisler L.K. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol. Biochem. & Behavior.* 97(1): 84–91. 2010.

Neuromediator and Hormonal Effects Depending on the State of the Hunger Drive in BALB/c Mice

K. A. Nikolskaya^a*, V. V. Tolchennikova^a

^a*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

*e-mail: nikolskaya.kira@yandex.ru

Abstract—The changes in the brain neurotransmitter systems and blood serum hormones were studied in different functional states of food activity in BALB/c mice. It was shown that the hungry state was accompanied by the increased adrenaline and serotonin levels in the hypothalamus, dopamine in the hippocampus and serotonin recycling in the striatum. At the same time, leptin content, neuropeptide Y and thyroid hormone blood serum levels decreased. The highest sensitivity to a motivation state coupled with the execution of goal-directed behavior was observed in striatum, where the recycling of all three mediators was increased, while the mediatory activity characteristic for hungry background remained intact. The hormonal response was also dependent on the food activity: the leptin, neuropeptide Y and thyroid hormones were decreased in hungry animals, and further decreased during the foraging activity despite the repeated feeding in the course of the experiment, whereas the corticosterone and testosterone levels increased. The obtained results suggest that the neurotransmitters in all studied brain structures respond to the metabolic factor — the food center excitation — and are independent of the cognitive factor, with the exception of the the striatum. Unlike neurotransmitters, the hormonal system is involved in the response to both factors, metabolic and cognitive, in the form of the decreased blood serum levels.

Keywords: neurotransmitters, peptide hormones, hypothalamus, hippocampus, striatum, satiety, hunger, learning, mouse

ЦИТИРОВАТЬ:

Никольская К.А., Толченникова В.В. Нейромедиаторные и гормональные реакции в зависимости от состояния пищевой активности мышей BALB/c. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105(5): 634–642.

DOI: 10.1134/S0869813919050078

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikolskaya K.A., Tolchennikova V.V. Neuromediator and Hormonal Effects Depending on the State of the Hunger Drive in BALB/c Mice. *Russian Journal of Physiology.* 105(5): 634–642.

DOI: 10.1134/S0869813919050078