

## Sıçovullarda Sinir Sisteminin Müxtəlif Fenotipindən Asılı Olaraq Həyəcanlılıq Durumunun Aminergik Göstəricilərinə Fluoksetinin Təsiri

X.Y. İsmayılova<sup>1\*</sup>, M.V. Məcidli<sup>2</sup>, A.L. Cəlilova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azərbaycan MEA A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, Şərifzadə küç., 78, Bakı AZ1100, Azərbaycan;

\*E-mail: ismailovakh@gmail.com

<sup>2</sup>İslam Azad Universiteti, Təbriz, İran İslam Respublikası

**Biokimyəvi analizin nəticələri fluoksetinin birdəfəlik yeridilməsindən 1 saat sonra beynin MA-ergik sistemlərinin onun təsirinə cavab vermək xüsusiyyətlərini aşkara çıxartdı. Belə ki, EH heyvanlarda kontrol heyvanlarla müqayisədə preparatın yeridilməsindən sonra hipotalamusda NA-nin miqdarının etibarlı artması ilə müşayiət olunan 5-HT-nin miqdarının azalması qeyd olunur. ET heyvanlarda isə hipotalamusda fluoksetinin fonunda DA-nin miqdarının etibarlı artması ilə yanaşı 5-HT-nin miqdarının etibarlı azalması müşahidə olunur. Həmin heyvanların frontal qabığında isə hərəkəti fəallığın mühüm tənzimləyicisi olan DA-nin miqdarının etibarlı azalması ilə resiprok olaraq 5-HT-nin səviyyəsinin artması qeyd olunur. Beləliklə, beynin 5-HT-ergik və KA-ergik sistemləri fluoksetinin fonunda sinir sisteminin fərdi reaktivliyinə görə bir-birindən fərqlənən heyvanlarda həyəcanlılığın tənzim olunmasına müxtəlif tərzdə cəlb olunurlar.**

*Açar sözlər:* Emosional-həssas sıçovullar, emosional-tolerant sıçovullar, qaldırılmış xaçabənzər labirint, hipotalamus, frontal qabıq, serotonin, noradrenalin, dofamin

### GİRİŞ

Son zamanlarda normal və patoloji şəraitdə insan və heyvanların davranışın, yaddaş, təlim və adaptasiyasının tənzimi kimi problemlərin həlli üçün mərkəzi sinir sisteminin (MSS) genetik və fenotipik xüsusiyyətlərinə əsaslanan funksional spesifikasiyalarının öyrənilməsinə böyük diqqət yetirilir (Герштейн и др., 2000, Малых и др., 1998).

Davranış proseslərinin tənzimlənməsinin beynin neyromediator sistemlərinin genetik anadangəlmə aktivlik nisbətindən və MSS-nin funksional spesifikasiyalarının fenotipik xüsusiyyətlərindən funksional asılılığını müəyyən edilmişdir (Шмаилова и др., 2007).

Müəyyən edilmişdir ki, normal şəraitdə beyin strukturlarında biogen monoaminlərin (MA) serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) və dofamin (DA) müxtəlif miqdarı ilə seçilən Vistar xəttindən olan sıçovullar davranışın anadangəlmə və sonradan qazanılmış formaların xüsusiyyətləri ilə xarakterizə olunurlar (Məcidli və b., 2009). Bununla belə, bəzi tədqiqatlar da göstərir ki, müxtəlif genotipli heyvanların yeni situasiyalarda davranışı, digər motivasiyalar ilə yanaşı olaraq bir komponent kimi həyəcanlılıq vəziyyətini də özündə əks etdirə bilər, bu ali sinir fəaliyyətinin ən mühüm xüsusiyyətlərindən biridir (Августиневич и др., 1998). Fundamental tədqiqatlarla həyəcanlı durumların formalaşmasında neyromediatorlar və neyrohumoral mexanizmlər də

daxil olmaqla orqanizmin çoxmərhləli tənzim sistemlərinin iştiraki göstərilmişdir (Середенин, 2006).

Həyəcanlılıq durumunun tənziminin mediator mexanizmlərinin öyrənilməsində həyəcan-depressiv pozulmalarının yaranmasında vacib biokimyəvi faktor olan serotonin daha çox diqqəti cəlb edir (Вейн и др., 2004). Məhz serotoninin defisiti MSS neyronlarında sinaptik ötürmənin pozulmasına gətirib çıxarır, depressiv duruma və yüksək həyəcanlılığa səbəb olur. Bununla əlaqədar olaraq müalicə praktikasında istifadə olunan anksiolitiklər və antidepressantların təsiri məhz serotonin neyro-transmissiyasının artırılmasına yönəlmişdir.

Məlumdur ki, serotoninin intrasynaptik mübadiləsində iştirak edən preparatlar arasında fluoksetin aparıcı rol oynayır (Wong et al., 2005). Preparat serotoninin presynaptik sinir hüceyrələrinə geri qayıtma prosesini blokada edir, və beynin müxtəlif şöbələrində serotoninin səviyyəsini artırır (Шинкина, 2007). Artıq preparatın daxil edilməsindən 1 saat sonra beynin bir çox şöbələrində hüceyrəxarici serotoninin səviyyəsinin artması baş verir (Шинкина и др., 2010).

Yuxarıda deyilənlərə əsasən sinir sisteminin fərdi reaktivliyi və beynin serotonin- (5-HT) və katexolanminergik (KA) sistemlərinin müxtəlif genetik balansı ilə seçilən sıçovullarda həyəcanlılıq durumunun aminergik göstəricilərinə fluoksetinin təsirinin müqayisəli öyrənilməsi hazırkı tədqiqatın qarşısında duran əsas vəzifədir.

## MATERIAL VƏ METODLAR

Təcrübələr xroniki şəraitdə çəkisi 200-230q olan Vistar xəttindən 30 erkək siçovul üzərində aparılıb. Əvvəlcə heyvanlar akustik stres (səsi izolyasiya edən kamerada 2 dəqiqə müddətində, 90-110 db elektrik zəngi ilə) qıcıqlandırıcısı təsirə qarşı reaksiyaların öyrənilməsi keçirilib. Akustik stressə qarşı alınan fərqli reaksiyalara görə heyvanlar iki qrupa bölünüb: stres təsirə qarşı qıcolma fəallığı nümayiş etdirən heyvanlar emosional-həssas (EH) və stressə qarşı hərəkətsiz heyvanlar isə emosional-tolerant (ET) heyvanlar kimi xarakterizə olunur.

Hər 2 heyvan qrupu eksperimental və kontrol qruplara bölünüb. Eksperimental qrup heyvanların [(ET (n=7), EH (n=8)] mədəsinə təcrübədən 1 saat əvvəl zond vasitəsilə 25 mq/kg dozasında fluoksetin (Pharme Science, Montreal, Canada) yeridilib. Kontrol siçovullara ET (n=8); EH (n=7) isə müvafiq olaraq həmin həcmdə distilə suyu yeridilirdi.

Heyvanlar hər qəfəsdə beş-yeddi baş olmaqla standart rejim şəraitində saxlanılmışdır. Siçovulların ələ qarşı qıcıqlanma reaksiyasının olmaması üçün, əsas təcrübələrdən əvvəl 2 gün ərzində 5 dəq olmaqla əldə saxlanılaraq adaptasiya olunurlar. Sinir sisteminin müxtəlif individual reaktivliyə malik olan siçovullarda fluoksetinin təsiri fonunda beynin müxtəlif strukturlarında (hipotalamus və frontal qabığı) biogen monoaminlərin (serotoninin, noradrenalinin, dofaminin) səviyyəsini dolayı immunoenzim analizi (ELIZA) üsulu (birinci anticisimlərin yerində biogen monoaminlərinə qarşı spesifik anticisimlərinin tətbiqi) ilə öyrənilib.

Alınan nəticələri hesablamak üçün Vilkokson-Manna-Uitni qeyri parametrik U-kriterisindən, eləcə də Styudentin parametrik t-kriteriyasından istifadə edilmişdir. Riyazi hesablamalar "Statistica for Windows" statistik proqramlar paketinin koməyi ilə aparılmışdır.

## NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

**1 seriya** - Əvvəlcədən, beynin monoaminlərinin müxtəlif səviyyəsi ilə xarakterizə olunan EH və ET heyvanlarda qaldırılmış xaçabənzər labirintdə (QXL) serotoninin presinaptik sinir hüceyrələrinə geri qayıtmasının selektiv inqibitoru olan fluoksetinin həyəcanlılıq durumuna təsiri öyrənilmişdir. Gəmirici heyvanlarda həyəcanlılığı təyin etmək üçün və anksiogen və anskiolitik preparatların testləşdirilməsi QXL test ən adekvat və populyar metod sayılır və gecə heyvanlarda yüksək və açıq məkandan yaratdığı şərtsiz reflektor qorxu hissəsinə əsaslanır (Rodgers et al., 1994, File et al., 1999).

Labirint döşəmə səthindən 75 sm hündürlükdə taxtadan quraşdırılmış, hər biri beş bərabər kvad-

ratlara bölünmüş iki açıq (50x10 sm) və üstü açıq iki qapalı qoldan ibarət olan (50x10x40) bir qurğudur. Buraya sınaqdan keçirilən heyvan burnu açıq qola tərəf olmaqla yerləşdirilir və beş dəqiqə müddətində vizual olaraq həyəcanlılıq durumunu adekvat əks etdirən əsas parametrləri: ümumi testləşmə vaxtına faizlə nisbətə hesablanmış açıq sahədə (labirintin mərkəzi və açıq qollar) qalma müddəti, labirintin açıq qollarından sallanmaların və qapalı qollardan boylanmaların sayı qeyd edilmişdir. Tanış olmayan şəraitdə yerləşdirilmiş siçovullarda ilk dəqiqələrdə qorxu hissi axtarış fəallığına üstün gəldiyi üçün onlarda həyəcanlılıq səviyyəsini əks edən hərəkət reaksiyasının latent dövrü qeyd olunmuşdur. Labirintin qollarında keçilən kvadratların sayına görə ümumi hərəkət fəallığı haqqında, arxa pəncələri üstə qalxmaların (şaquli) sayına görə isə şaquli axtarış fəaliyyəti barədə mühakimə yürüdüldür. Həmçinin də testləşmə zamanı heyvanın emosional gərginlik dərəcəsini əks etdirən qruminq (qaşınma və yuma) reaksiyalarının davam etmə müddəti və sayı qeyd edilmişdir.

Əvvəlki təcrübələr göstərmişdir ki, fluoksetin yeridilmiş bütün heyvanlarda kontrol heyvanlarla müqayisədə həyəcanlılıq durumunun artması qeyd olunur (Мяджиди и др., 2011). Lakin, həyəcanlılıq durumu heyvanlarda müxtəlif formada üzə çıxır. Belə ki, ET heyvanlarda fluoksetinin təsiri altında artan həyəcanlılıq durumu labirintin açıq qollarından passiv xilas etmə yolu ilə donub qalma (frustrasiya) reaksiyası şəklində ifadə olunurdu. EH siçovullarda isə preparatın təsiri altında həyəcanlılıq durumunun artması, əksinə, labirintin açıq sahəsindən fəal formada xilas olub, bütün test müddətində praktiki olaraq labirintin qapalı qollarında qalmağa üstünlük verməsində özünü göstərir.

Beləliklə, sinir sisteminin müxtəlif fenotipik xüsusiyyətlərə malik olan siçovullar QXL-də fluoksetinin təsiri altında müxtəlif xarakterli həyəcanlılıq davranışı nümayiş etdirirlər. Belə güman edirlər ki, həyəcanlılıq halı müxtəlif davranış formalarını, o cümlədən də qıcıqlandırıcıdan fəal xilasolma və ya təhlükədən passiv xilasolma formalarını üzə çıxarır. ED heyvanlarla müqayisədə EDS heyvanlarda hərəkət fəallığının latent vaxtının qısalması və labirintin açıq qollarında qalma vaxtının azalma faizi bu deyilənləri təstiq edir. QXL-in açıq qollarında keçirilmiş vaxta həyəcanlılıq ölçüsü kimi qəbul edilir. Belə ki, məlumdur ki, testin qaranlıq şəraiti QXL-in açıq qolları ilə müqayisədə nisbi aversivdilər və bu halda şərait nə qədər çox aversiv olarsa, heyvanlarda bir o qədər çox həyəcanlı davranış nümayiş etdirilir (Хайдн, 1975). Bütün bu deyilənlər müxtəlif genetik xətlərdən (C57BL/6 və CBA/Lab) olan erkək siçovullar üzərində aparılan tədqiqatlarda (Августиневич и др, 1998) əks olunmuşdur.

Aparığımız tədqiqatlarda həyəcanlılıq davranışının müxtəlif xarakteri sinir sisteminin müxtəlif fenotipik xüsusiyyətləri ilə fərqlənən Vistar xəttindən olan erkək sıçovullarda da aşkar edilmişdir.

**2-ci seriya** - Hazırkı tədqiqatlarda hipotalamusda və frontal beyin qabığına monoaminlərinin biokimyəvi analizinin nəticələri fluoksetininin bir-dəfəlik yeridilməsindən 1 saat sonra beyin MA-ergik sistemlərinin onun təsirinə cavab vermək xüsusiyyətlərini aşkara çıxartdı. Belə ki, EH heyvanlarda kontrol heyvanlarla müqayisədə preparatın yeridilməsindən sonra hipotalamusda NA-nin miqdarının etibarlı artması ilə müşayiət olunan 5-HT-nin miqdarının azalması qeyd olunur (Şəkil 1). ET heyvanlarda isə hipotalamusda fluoksetinin fonunda DA-nin miqdarının etibarlı artması ilə müşayiət olunan 5-HT-nin miqdarının etibarlı azalması müşahidə olunur, halbuki həmin heyvanların frontal qabığında isə DA-nin miqdarının kontrol heyvanlarla müqayisədə etibarlı azalması ilə resiprok olaraq 5-HT-nin səviyyəsi artmasının tendensiyası qeyd olunur. Ola bilsin ki, fluoksetinin ilkin təsir mexanizmi onun serotonin daşıyıcısı ilə birləşərək ifraz olunan hüceyrəxarici 5-HT-nin yenidən serotonin neyronuna daşınmasına mane olması ilə əlaqədardır (Marphy et al., 2004). Yaranan blokada nəticəsində bir sıra tədqiqatlarda fluoksetinin təsirinin fonunda beyində 5-HT-nin metaboliti olan 5-hidroindolsirkəturşusu (5-HIST) miqdarının etibarlı azalması göstərilir (Caccia et al., 1992; Harkin et al., 2003). Eyni zamanda tədqiqatlarımızda istifadə olunan preparatın təsir effekti MSS-nin fərdi xüsusiyyətlərindən və beyin tədqiq olunan strukturlarından asılıdır. Belə ki, fluoksetinin yeridilməsi fonunda ET heyvanların hipotalamusunda 5-HT-nin etibarlı azalması səbəblərindən biri də bir çox müəlliflərin göstərdiyi kimi (Dygalov et al., 2006), blokatorun 25 mq/kg dozasında yeridilməsindən sonra beyində 5-HT-nin sintezinin əsas fermenti olan triptofanhidroksilaza-2 fermentinin geninin ekspressiyasının zəifləməsidir. Fluoksetin 5-HT-ergik sistemdə dəyişikliklər yaratmaqdan əlavə, beyində DA-nin də miqdarında dəyişikliyə səbəb olurdu. Preparatın bu effekti sinir sisteminin müxtəlif fenotipindən və beyin şöbəindən asılı olmuşdur. Xüsusilə, ET heyvanların frontal qabığında EH heyvanlarla müqayisədə hərəkəti fəallığın mühüm tənzimləyicisi olan DA-nin (Glickstein, 2001) miqdarının daha çox azalması ilə bərabər, 5-HT-nin miqdarının artması da aşkar edilmişdir. Hərəkət fəallıq mexanizmlərində DA-nin təsiri haqqında məlumatlara rast gəlinir (Раевский и др., 1996). Bu səbəbdən, ola bilsin ki, ET heyvanlarda fluoksetin fonunda alınan frustrasiya reaksiyası DA-ergik sisteminin fəaliyyətinin səviyyəsinin azalması ilə təşkil olunur.

Bununla yanaşı, hərəkəti fəallıq mexanizmlərinə 5-HT-nin ləngidici təsiri olması barədə də məlumatlara rast gəlmək mümkündür (Гейрштейн и др., 2000). Aldığımız nəticələr digər tədqiqatçıların (Hervas et al., 2001) işlərində fluoksetinin 3-154 mq/kg diapazonunda yeridilməsindən sonra frontal qabıqda 5-HT artmasını göstərən nəticələr ilə uyğun gəlir. Bu halda 5-HT-nin yüksək səviyyəsi digər işlərdə (Fletcher et al., 1999) olduğu kimi, DA-ergik sistemə zəiflədici təsir göstərir.

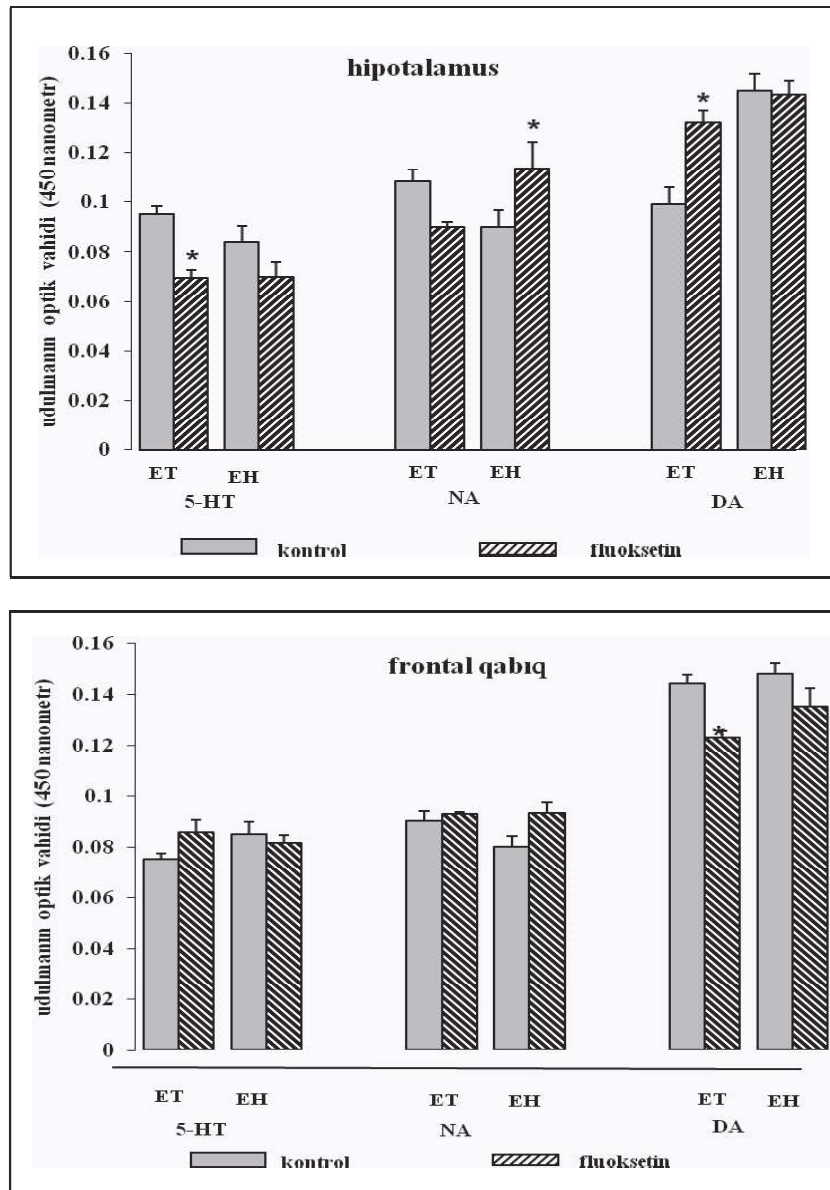
Beləliklə, qüman olunur ki, fluoksetin resiprok münasibətdə olan serotonin və katexolaminlər sistemləri cəlb etməklə, beyin möhkəmləndirici sistemlərini fəallaşdırır.

Əvvəlki təcrübələrdən məlum olduğu kimi, stres təsirlərə qarşı EH sıçovullar beyin neokorteksində və hipotalamusda ilkin DA və 5-HT miqdarının yüksək səviyyəsi, ET sıçovullar isə NA miqdarının yüksək səviyyəsinin tendensiyası ilə fərqlənirdilər (Исмаилов и др., 2007). Aldığımız nəticələr və ədəbiyyat məlumatlarına (Базян, 2001) əsasən, heyvanların davranışının tipoloji xüsusiyyətlərindən biri onların emosional reaksiyalarındakı fərqdən ibarətdir və bunun formalaşmasının əsasında beyin DA və 5-HT-ergik sistemlərinin aktivliyinin nisbəti durur.

Sinir sisteminin müxtəlif individual emosional reaktivliyə malik olan sıçovullarda fluoksetinin təsiri fonunda beyin müxtəlif strukturlarında (frontal qabığı və hipotalamus) MA səviyyəsini öyrənilməsinin nəticəsində qüman edilir ki, EH heyvanlardan fərqli olaraq ET sıçovullarda preparatın fonunda alınan frustrasiya reaksiyası hipotalamusda 5-HT miqdarının azalması və resiprok olaraq DA miqdarı artması, neokorteksdə isə 5-HT miqdarının yüksəlməsi və DA azalması ilə həyata keçir. Məlumdur ki, beyində serotonin miqdarının artması fonunda gərginliyin yüksək olması müşahidə olunur (Шмулевич, 2001).

Həyəcanlılıq mexanizmlərində baş beyin 5-HT ergik sistemi (Schreiber, 1992), xüsusilə də 5-HT<sub>1A</sub> və 5-HT<sub>2A</sub> reseptorları (Sharp et al., 1992) iştirak etdiyi üçün belə qüman olunur ki, beyin strukturlarında 5-HT-nin aşağı miqdarı ilə fərqlənən ET sıçovullarında fluoksetininin anksiogen effekt mexanizmi sinaptik yarıqda neyromediatorun qatılığının artması və 5-NT<sub>2A</sub> serotonin reseptorlarının fəallaşması vasitəsilə həyata keçir (Salchner et al., 2006).

Bir sıra tədqiqatçılar təsdiq etmişlər ki, 5-NT-nin geri qayıtma prosesini blokada edən fluoksetin sinaptik yarıqda mediatorun səviyyəsini artırır ki, bu da insan (Staner L. et al., 1992) və heyvanlarda (Sanchez et al., 1997) həyəcanlılığın yaratmasını şərtləndirir.



**Şəkil 1.** Emosional- tolerant (ET) və emosional-həssaz (EN) olan sıçovullarda beynin müxtəlif strukturlarında biogen monoaminlərin səviyyəsinə (unudulmanın optik vahidi, nanometr ilə ) fluoksetinin təsiri.

Styudentin t-kriterisi üzrə nəticələrin fərqlərin etibarlılığı:  $p < 0,05$

Digər tərəfdən, fluoksetinin qeyri-serotonin-ergik mexanizmə malik olması barədə məlumatlar mövcuddur. Belə ki, fluoksetin nəinki 5-HT-ergik neurotransmissiyada, həmçinin KA-ergik neurotransmissiyada da dəyişikliklər yaradır (Fletcher et al., 1999). Müxtəlif fenotipli sıçovullarda DA-nin genetik determinasiya olunmuş səviyyəsi və onun metabolitləri ilə həyəcanlılıq arasında sıx korrelyasiya olduğu göstərilmişdir (Попова и др., 1996).

Digər tərəfdən məlumdur ki, serotoninin presinaptik sinir hüceyrələrinə geri qayıtması prosesini blokada edən fluoksetin təsir müddətinin ilkin mərhələsində hərəkəti fəallığın azalmasına, eləcə də hə-

yəcanlılıq səviyyəsinin yüksəlməsini təsdiq edən qrupunq reaksiyalarının artmasına gətirib çıxarır (Саркисова и др., 2010). Bununla belə, hər iki qrupdan olan sıçovullarda testləmə müddətində həyəcanlılığın qeyri-sresifik davranış markeri olan qrupunqin sayı və davam etmə müddəti ET heyvanlarda EH sıçovullara nisbətən yüksək olur.

Beləliklə, müxtəlif individual reaktivliyə malik olan sıçovullarda beynin müxtəlif strukturlarında fluoksetinin təsiri altında alınan dəyişikliklər nəinki, serotoninergik, həm də katexolaminergik neurotransmissiyada da qeyd olunur. KA və 5-HT ilə həyəcanlılıq ekspressiyası arasında mövcud olan

fenotipik korrelyasiya haqqında alınan məlumatlara əsasən güman etmək olak ki, fluoksetinin fonunda həyəcanlılığın yüksək səviyyəsinin tənzim olunmasında iştirak edən neyromediatorlar ansamblında beynin 5-HT və KA-ergik sistemləri mühüm rol oynayırlar. Belə ki, ET siçovullarda fluoksetininin təsiri fonunda frustrasiya reaksiyası və EH heyvanlarla müqayisədə qruminqin sayı və davam etmə müddətinin uzanması ilə ifadə olunan yüksək həyəcanlılıq durumu hipotalamus və frontal qabıqda MA-ergik sistemlərinin fəallığında baş verən bir çox dəyişikliklərlə əlaqədar ola bilər, halbuki, ET heyvanlarda preparatın təsiri altında MA-ergik sistemlərinin fəallığının dəyişməsi yalnız frontal qabıqda müşahidə olunmuşdur.

Beləliklə, beynin MA-ergik sistemləri fluoksetinin fonunda sinir sisteminin müxtəlif fərdi reaktivliyinə görə bir-birindən fərqlənən heyvanlarda həyəcanlılığın tənzim olunmasına müxtəlif tərzdə cəlb olunurlar.

## ƏDƏBİYYAT

- Məcidli M.B., Ismaylova X. Y.** (2009) Stres təsirlərə qarşı fərdi reaktivliyinə və beyində monoqaminlərin səviyyəsinə görə seçilmiş siçovullarda həyəcanlılığın etoloji göstəriciləri. *“Fiziologiya İnstitutunun külliyyatı “Fiziologiya və biokimya problemləri”*, XXXY: 161-169.
- Августинович Д.Ф., Липина Т.Ф., Алексеенко О.В., Амтиславская Т.Г., Кудрявцева Н.Н.** (1998) Особенности функциональной активности серотонин-эргической системы мозга в проявлении естественной и патологической тревожности у мышей: влияние генотипа. *Журн. Высш. Нервн. Деят.*, **48 (2)**: 331-341.
- Базян А.С.** (2001) Дивергентные и конвергентные механизмы интегративной деятельности мозга. *Журн. Высш. Нерв. Деят.*, **51 (4)**: 518-532.
- Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б.** (2004) Панические атаки. М., 20-389.
- Герштейн Л.М., Сергутина А.В., Худоерков Р.М.** (2000) Морфохимическая характеристика мозга крыс, генетически предрасположенных (Август) и устойчивых (Вистар) к эмоциональному стрессу. *Нейрохимия*, **17(2)**: 135-139.
- Исмаилова Х.Ю., Агаев Т.М., Семенова Т.П.** (2007) Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы). Баку: Нурлан, 228 с.
- Малых Р.Б., Равич-Щербо И.В.** (1998) Роль генотипа и среды в формировании межиндивидуальной изменчивости потенциалов мозга, связанных с движением. *Журн. Высш. Нервн. Деят.*, **38 (6)**: 1003-1009.
- Мяджиди М.Б., Исмаилова Х.Ю.** (2011) Исследование эффектов селективного блокатора обратного захвата серотонина флуоксетина на состояние тревожности у крыс с разным фенотипом нервной системы. *Fiziologiya İnstitutunun külliyyatı “Fiziologiya və biokimya problemləri”*, XXXYII: 202-209.
- Попова Н.К., Августинович Д.Ф., Скринская Ю.А., Никулина Э.М.** (1996) Генотипические корреляции экспрессии тревожности и метаболизма дофамина в мозге мышей. *Журн. Высш. Нервн. Деят.*, **5**: 904-909.
- Раевский К.С., Сотникова Т.Д., Гайнетдинов Р.Р.** (1996) Дофаминергическая система мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция. *Успехи физиол. наук*, **27 (4)**: 3-29.
- Саркисова К.Ю., Фоломкина А.А.** (2010) Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивногоподобного поведения у крыс линии WAG/Rij. *Журн. Высш. Нервн. Деят.*, **60(1)**: 98-108.
- Середенин С.Б.** (2006). Фармакология тревожно-стрессовых расстройств. Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии. *13-й Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*, М.: 242-263.
- Смулевич А.Б.** (2001) Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство, 782 с.
- Хайди Р.** (1975). Поведение животных. М.: Мир, 374 с.
- Шишкина Г.Т.** (2007) Нейроадаптивные изменения в мозге при действии блокаторов обратного захвата серотонина. *Росс. физиол. журн.*, **93 (11)**: 1245-1251.
- Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н.** (2010) Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов. *Журн. Высш. Нервн. Деят.*, **60 (2)**: 138-152.
- Caccia S., Fracasso C., Garattby S., Guiso G., Sarati S.** (1992) Effects of short-and long-term administration of fluoxetine on the monoamine content of rat brain. *Neuropharmacology*, **31(4)**: 343-347.
- Dygalo N.N., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Yudina A.M., Ovchinnikova E.S.** (2006) Effect of repeated treatment with fluoxetine on tryptophan hydroxylase-2 gene expression in the rat brainstem. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **85 (1)**: 220-227.
- File S.E., Ouagazzal A.M., Gonzalez L.E., Overstreet D.H.** (1999). Chronic fluoxetine in tests of anxiety in rat lines selectivity bred for differential 5-HT1A receptor function. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **62**: 695-701.

- Fletcher P.J., Korth K.M., Chambers I.W.** (1999) Selective destruction of brain serotonin neurons by 5,7-dihydroxytryptamine increases responding for a conditioned reward. *Psychopharmacology*, **147** (3): 291-299.
- Glickstein S.B., Schmauss C.** (2001) Dopamine receptor functions: lessons from knockout mice. *Pharmacol. Ther.*, **91**(1): 63-83.
- Harkin A., Shanahan E., Kelly J.P., Connor T.J.** (2003) Methylendioxyamphetamine produces serotonin nerve terminal loss and diminished behavioural and neurochemical responses to the antidepressant fluoxetine. *Eur. J. Neurosci.*, **18** (4): 1021-1027.
- Hervas I., Vilaro M.T., Romero L., Scorza C., Mengod G., Artigas F.** (2001) Desensitization of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors by a low chronic fluoxetine dose. Effect of the concurrent administration of WAY-100635. *Neuropsychopharmacology*, **24** (1): 11-20.
- Murphy D.L., Lerner., Rudnick G., Lesch K.P.** (2004) Serotonin transporter: gene, genetic disorders and pharmacogenetics. *Mol. Interv.*, **4**(2): 109-123.
- Rolgers R.J., Cole J.C.** (1994) The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology. *Ethology and Psychopharmacology*. Eds S.J.Cooper, C.A.Hendrie. Chichester. John Wiley & Sons Ltd: 9-44.
- Salchner P., Singewald N.** (2006) 5-HT receptor subtypes involved in the anxiogenic-like action and associated Fos response of acute fluoxetine treatment in rats. *Psychopharmacology*, **185**: 282-288.
- Sanchez C., Meier E.** (1997). Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. *Psychopharmacol.*, **129**: 197-205.
- Schreiber R.** (1992). Behavioral pharmacology of 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands. Studies on the mechanism of action. Proefschrift. Rijks universiteit Groningen: 1.
- Sharp T., Hjorth S.** (1992) *In vivo* neurochemical studies of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor function. *Serotonin CNS receptors and brain function*. Eds. P.B.Bradley et al. Oxford-New York-Seoul-Tokyo: Pergamon Press Ltd., **85**: 297.
- Staner L., Kempnaers C., Somonnet M.P., Fransolet L., Mendlewicz J.,** (1992) 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonism and slow-wave sleep in major depression. *Acta Psychiatr. Scand.*, **86**(2): 133-137.
- Wong D.T., Perry K.W., Bymaster F.P.** (2005) Case history the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat. Rev. Drug Discov.*, **4**(9): 764-774.

## Влияние Флуоксетина На Аминергические Показатели Тревожного Состояния У Крыс С Различным Фенотипом Нервной Системы

Х.Ю. Исмаилова<sup>1</sup>, М.Б. Мяжиди<sup>2</sup>, А.Л. Джалилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. А.И.Гараева НАН Азербайджана

<sup>2</sup>Исламский университет Азад, Исламская республика Иран

Биохимический анализ содержания МА в структурах мозга показал, что у эмоционально-чувствительных (ЭЧ) животных после введения флуоксетина в гипоталамусе отмечалось снижение 5-НТ, сопровождающееся достоверным повышением НА. У эмоционально-толерантных (ЭТ) же крыс в гипоталамусе отмечалось достоверное снижение уровня 5-НТ, сопровождающееся достоверным повышением ДА по сравнению с контрольными животными, в то время как во фронтальной коре у этих животных наблюдалось повышение 5-НТ с реципрокным достоверным снижением ДА, участвующим в контроле тревожности и являющимся важным регулятором двигательной активности. Предполагается, что флуоксетин активирует нейрхимические механизмы тревожного состояния, что связано с вовлечением как системы 5-НТ, так и КА, которые при этом функционируют как реципрокные.

**Ключевые слова:** Эмоционально-чувствительные (ЭЧ) крысы, эмоционально-толерантные (ЭТ) крысы, приподнятый крестообразный лабиринт, гипоталамус, фронтальная кора, серотонин, норадреналин, дофамин.

**Impact Of Fluoxetine On Aminergic Indexes Of Anxiety State In Rats With Different Phenotypes Of The Nervous System**

**Kh.Yu. Ismailova<sup>1</sup>, M.B. Madjidi<sup>2</sup>, A.L. Jalilova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Physiology named after A.I. Garayev, ANAS*

<sup>2</sup>*Islamic Azad University, Islamic Republic of Iran*

Biochemical analysis after fluoxetine administration revealed predominant downregulation of 5-HT accompanied with upregulation of NA in the hypothalamus in the ER animals. In contrast, in the ET rats significant downregulation of 5-HT accompanied by significant upregulation of DA, while in the frontal cortex of these animals significant upregulation of 5-HT with reciprocal downregulation of DA, involved in anxiety state control and being prominent regulator of motor activity, was noticed. So, it is proposed that fluoxetine upregulates neurochemical indexes of anxiety state due to engagement of both systems of 5-HT and catecholamine which in this case act as reciprocal ones.

**Keywords:** *Emotionally-resistance rats, emotionally tolerant rats, the elevated plus-maze, hypothalamus frontal cortex, serotonin, noradrenaline, dopamine.*