УДК 159.96.07 + 616-092 + 612.821 + 61:577.1
ББК 28.672

СОДЕРЖАНИЕ МОНОАМИНОВ-НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ И АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ-А В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ЧЕРЕЗ 7 ДНЕЙ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРЕДАТОРНОГО СТРЕССА

ЛАПШИН М.С. [1], АЛЛИЛУЕВ А.В. [1], ФЕДОРОВ С.А. [2], ПОПОВА Д.А. [1], ПОПКОВ П.Н. [2], ПЛАТКОВСКИЙ П.О. [1], КОМЕЛЬКОВА М.В. [1, 2], ЦЕЙЛИКМАН О.Б. [1]
[1] ФГАОУ ВО ЮУрГУ (НИУ), Челябинск, Россия
[2] ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия
e-mail: mkomelkova@mail.ru

Аннотация
У крыс спустя 7 суток после завершения предаторного стресса поведенческие расстройства выражались в повышенном времени нахождения в закрытых рукавах, при сниженном времени нахождения в открытых рукавах и в центре.
В подгруппе высокотревожных животных отмечено повышение уровня дофамина и норадреналина. Кроме того, для высокотревожных животных характерен повышенный уровень МАО-А активности. Напротив, у низкотревожных крыс снижен уровень норадреналина при отсутствии статистически значимых различий с контролем величины МАО-А активности.

Ключевые слова: *стресс, тревожность, МАО, нейротрансмиттеры.*

Актуальность. Одним из наиболее распространенных последствий психической травмы является синдром посттравматического стрессового расстройства или ПТСР, развитие которого происходит спустя недели, месяцы, а иногда и годы после тяжелого психоэмоционального стресса [7]. Для экспериментального моделирования ПТСР весьма удобна имитация присутствия хищника (предаторный стресс) полностью исключающая наличие у животных физических страданий [5]. Все используемые на сегодняшний день экспериментальные модели ПТСР дают возможность разделения животных на подверженных и устойчивых к ПТСР. В случае применения для диагностики теста крестообразный лабиринт подверженные ПТСР животные будут характеризоваться высоким уровнем тревожности (ВТ), а устойчивые животные низким уровнем тревожности (НТ). В нашей лаборатории было показано, что через сутки после завершения предаторного стресса снижается активность МАО-А [4]. Между тем сниженный уровень активности этого фермента может повлечь за собой накопление моноаминов-нейротрансмиттеров и усиление свободнорадикального окисления [6].

После завершения предаторного стресса признаки ПТСР формируются постепенно, достигая максимального развития на 10-14 сутки. 7 сутки представляют особенный интерес, так как в этот период в головном мозге происходят изменения в обмене нейромедиаторов.

Цель работы. Исследование содержания моноаминов-нейротрансмиттеров, уровня активностей МАО-А в головном мозге ВТ и НТ крыс на 7 сутки после завершения предаторного стресса.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 23 белых беспородных лабораторных крысах. Хронический предаторный стресс (n=16) моделировался экспозицией кошачьей мочи по 10 минут в день 10 суток подряд, после чего стрессированные животные содержались в стандартных условиях вивария еще 7 суток. Интактные животные (n=7) использовались в качестве контроля. Уровень тревожности животных определялась в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Животные находились в нем в течение 600 секунд и разделялись на ВТ и НТ. Анализ содержания норадреналина, дофамина и ДОФА в гомогенатах головного мозга определяли согласно [2]. В суспензии митохондрий, выделенных из гомогенатов головного мозга, определяли активности МАО-А по методике [1, 3]. Результаты обрабатывались общепринятыми

методами дескриптивной статистики. Статистически значимые различия определяли с использованием критериев непараметрической статистики: Манна-Уитни (U).

Результаты исследования. В общей выборке стрессированных животных, через 7 суток после завершения экспозиций предаторного стресса наблюдались статистически значимые различия по показателям поведенческой активности (табл. 1). Обнаружено, что у крыс опытной группы увеличилось время пребывания в закрытых рукавах и снизилось время пребывания в открытых рукавах ПКЛ. Время нахождения в центре было достоверно снижено у стрессированных животных. Так же нами отмечено угнетение локомоторной активности, подвергшихся стрессу животных, о чем свидетельствует снижение суммарного числа заходов в закрытые и открытые рукава лабиринта.

По содержанию изученных нейрохимических показателей статистически значимых различий выявлено не было.

Разделение животных на ВТ и НТ подгруппы позволило выявить межфенотипические различия по поведенческим реакциям, уровню моноаминов и активности МАО-А в головном мозге (табл. 2). Через 7 суток после завершения повторных эпизодов психоэмоционального стресса у НТ животных время прибывания в открытых рукавах ПКЛ достоверно не отличалось от контрольной группы, тогда как у ВТ животных данный показатель был ниже почти в 8 раз по сравнению с контролем и в 5 раз по сравнению с группой "НТ". Нахождение в закрытых рукавах лабиринта было достоверно выше у обеих экспериментальных групп в сравнении с контролем. При сравнении опытных групп между собой обнаружено, что ВТ животные предпочитали находится в темном отсеке лабиринта более длительное время, чем НТ. Интересно отметить, что у обеих групп, подверженных стрессу, время нахождения в центре лабиринта было снижено относительно контрольной группы.

При анализе результатов исследования было выявлено, что на седьмые сутки после завершения предаторного стресса уровень норадреналина и дофамина в головном мозге у ВТ крыс существенно выше, чем у НТ и контроля. Содержание ДОФА в головном мозге статистически не отличалось между группами. Отсутствие статистически значимых изменений со стороны ДОФА свидетельствует о снижении интенсивности только одного звена в биосинтезе катехоламинов. Подобное усиление биосинтеза катехоламинов свидетельствуют о возможности активации норадренергических нейронов у ВТ животных.

Содержание серотонина в мозге двух экспериментальных групп достоверно не отличалось от контрольной, тогда как при их сравнении между собой было обнаружено, что НТ животные имеют более высокий уровень серотонина.

Необходимо отметить, что повышение содержания норадреналина у ВТ стрессированных крыс логично синхронизировано с увеличением активности МАО-А. В таком случае возникает вопрос: почему на фоне повышенного уровня МАО-А активности повышено и содержание дофамина? По-видимому, увеличение активности МАО-А преимущественно реализуется в норадренергических, а не в дофаминергических нейронах головного мозга.

Важно отметить, что развитие тревожной симптоматики ПТСР традиционно связывается с повышенным уровнем норадреналина. Ключевым звеном в метаболизме норадреналина является его окислительное дезаминирование со стороны МАО-А. Поэтому одновременный с повышенным содержанием норадреналина прирост активности МАО-А можно рассматривать в качестве одного из звеньев механизма ограничения ПТСР. В свою очередь, прирост активности МАО-А может иметь глюкокортикоид-зависимый характер. Известно, что глюкокортикоиды обладают способностью повышать экспрессию МАО-А. Причем, их эффект опосредуется транскрипционным фактором KLF-11 [6]. Интересно отметить, что помимо норадреналина у ВТ животных повышена концентрация дофамина, который является как самостоятельным нейротрансмиттером, так и непосредственным предшественником биосинтеза норадреналина. Кроме того, дофамин также как и норадреналин метаболизируется через МАО-А. Поэтому наблюдаемые изменения в уровне дофамина можно рассматривать с одинаковой вероятностью как результат активации синтеза норадреналина и как результат активации дофаминергических нейронов. Полученные данные о сниженном уровне серотонина при

ПТСР также хорошо согласуются с данными литературы [7]. Вполне возможно, что низкий уровень серотонина у высокотревожных животных отражает не столько активацию катаболизма серотонина, сколько угнетение его синтеза. Таким образом, после 7 суток исходная выборка животных распадается на 2 фенотипа. В первом фенотипе реализуется анксиогенная реакция, а во втором анксиолитическая реакция. Скорее всего из 1 фенотипа формируются ПТСР-восприимчивые, а из 2 фенотипа ПТСР-устойчивые животные.

Таблица 1

Влияние психоэмоционального стресса на показатели поведенческой активности, содержание нейротрансмиттеров и активности МАО в головном мозге крыс

Показатели	Контроль	Стресс
Время в открытых рукавах, сек.	108,00±22,5	53,3±10,2 *
Время в закрытых рукавах, сек.	413,1±24,3	535,7±13,1 *
Время в центре, сек.	78,9±10,16	11,0±8,04 *
Общее количество заходов в рукава ПКЛ, ед.	18,6±2,1	10,1±1,9 *
Активность МАО-А, нМ/мин/мг белка	1,4±0,05	1,5±0,04
Норадреналина, мкг/г	0,36±0,10	0,49±0,11
Дофамин, мкг/г	1,64±0,35	2,15±0,29
ДОФА, мкг/г	0,05±0,01	0,06±0,007
Серотонин, мкг/г	3,07±0,53	2,34±0,2
Примечения: данные представлены в виде средней арифметическое величины и ошибки средней (M±m), * – статистически значимые различия по сравнению с контролем, p<0,05		

Таблица 2

Постстрессорные показатели поведенческой активности, уровень активности МАО-А головного мозга у ВТ и НТ крыс

Показатели	Контроль	ВТ	НТ
Время в открытых рукавах, сек.	108,00±22,5	14,00±4,7*	74,72±11,7#
Время в закрытых рукавах, сек.	413,1±24,3	586,00±4,7*	508,36±16,7*#
Время в центре, сек.	78,9±5,16	0,00±0,00*	16,92±0,49*
Общее количество заходов в рукава ПКЛ, ед.	18,6±2,1	11,9±2,74 *	9,08±2,2*
Активность МАО-А, нМ/мин/мг белка	1,4±0,05	1,6±0,05*	1,5±0,07
Норадреналин, мкг/г	0,36±0,10	1,04±0,09*	0,13±0,12*#
Дофамин, мкг/г	1,64±0,35	3,03±2,76 *	1,62±0,33 #
ДОФА, мкг/г	0,05±0,01	0,07±0,06	0,05±0,007
Серотонин, мкг/г	3,07±0,53	1,73±0,008 *	2,68±0,27 #
Примечения: данные представлены в виде средней арифметическое величины и ошибки средней (M±m), * – статистически значимые различия по сравнению с контролем, p<0,05 # – статистически значимые различия между ВТ и НТ крысами, p<0,05			

Выводы. 1. Высокотревожные животные на 7 сутки после завершения повторных стрессорных воздействий характеризуются более высоким уровнем норадреналина, дофамина, а также более высоким уровнем активности МАО-А в головном мозге относительно контрольной группы и группы животных со сниженной тревожностью.

2. Животные со сниженным уровнем тревожности на 7 сутки характеризуются более низким уровнем норадреналина в головном мозге относительно контрольной группы, а также более низким уровнем дофамина и серотонина относительно высокотревожных крыс.

Список литературы

1. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма / И.А. Волчегорский [и др.]. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.

3. Москвитина Т.А. Физиологическое значение аминоксидаз и методы определения их активности / Т.А. Москвитина, Н.И. Соловьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №1. – С. 3-7.

4. Динамика изменения содержания ГАМК, катехоламинов и активности МАО-А при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс / В.Э. Цейликман [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, №2. – С. 156-163.
5. Cohen H. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder / H. Cohen [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37, №2. – P. 350-363.
6. Ou X.M. A novel role for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and monoamine oxidase B cascade in ethanol-induced cellular damage / X.M. Ou [et al.] // Biological psychiatry. – 2010. – Vol. 67, №. 9. – P. 855-863.
7. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder / R. Yehuda // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, Suppl. 17. – P. 41-46.

CONTENTS OF MONOAMINE-NEUROTRANSMITTERS, ACTIVITY OF MONOAMINE OXIDASE-A IN THE RAT BRAIN AFTER 7 DAYS AFTER COMPLETION OF THE CHRONIC PREVENTIVE STRESS*

LAPSHIN M.S. [1], ALLILUEV A.V. [1], FEDOROV S.A. [2], POPOVA D.A. [1], POPKOV P.N. [2], PLATKOVSKII P.O. [1], KOMELKOVA M.V. [1, 2], TSEILIKMAN O.B. [1]
[1] FSAEI HE SUSU (NRU), Chelyabinsk, Russia
[2] FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russia
e-mail: mkomelkova@mail.ru

Abstract
In rats, 7 days after the end of the predator stress, behavioral disorders were expressed in increased time spent in closed arms, with reduced time spent in open arms and in the center of the Plus Maze labyrinth. In the subgroup of highly anxious animals, an increase in the levels of norepinephrine and dopamine. In addition, for highly anxious animals, an increase level of MAO-A activity is characteristic. In contrast, in low-anxiety rats, the level of norepinephrine is reduced in the absence of statistical significance from the control of MAO-A activity.

Keywords: *stress, anxiety, MAO, neurotransmitters.*

* Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда: грант №17-15-013418