

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.9

Алилуев А.В.¹, Семенова Л.Ю.², Мальцева Н.В.³, Порядин Г.В.²

Влияние гипоксических тренировок на уровень метаболизма дофамина в структурах мозга крыс

¹ГБУЗ «Областной психоневрологический диспансер»,

456304, Челябинская область, Миасс, Гвардейская ул., д. 2;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»,

454080, Челябинская область, Челябинск, просп. им. В.И. Ленина, д. 76

Введение. Повышенная тревожность относится к числу наиболее часто встречаемых симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Роль DA в развитии тревожного поведения до конца не ясна, однако есть данные свидетельствующие о его значимой роли в патогенезе тревожных расстройств. **Цель работы** – исследование влияния гипоксических тренировок на уровень метаболизма дофамина в структурах мозга крыс.

Методика. Исследование выполнено на 34 половозрелых самцах крыс Вистар, разделенных на 4 группы («Контроль», «ПТСР», «АПГ (адаптация к периодической гипоксии)», «ПТСР+АПГ»). В качестве модели экспериментального ПТСР была использована модифицированная модель хронического предаторного стресса. Состояние тревожности животных оценивали при помощи теста «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), рассчитывали индекс тревожности (ИТ). Концентрацию дофамина и его метаболитов (диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК/ДОРАС) и гомованилиновой кислоты (ГВК/HVA) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. При исследовании влияния адаптации к периодической гипоксии на обмен дофамина и его метаболитов установлено снижение данных показателей в коре головного мозга, гиппокампе и гипоталамусе стрессированных животных. В среднем мозге хроническое стрессовое воздействие не привело к изменению уровня дофамина и его метаболитов по сравнению с контролем. При этом гипоксические тренировки сопровождалось снижением индекса тревожности.

Заключение. Представленные данные позволяют рассматривать адаптацию к гипоксии как эффективный способ коррекции посттравматического стрессового расстройства в церебральных структурах.

Ключевые слова: ПТСР; гипоксия; головной мозг; дофамин

Для цитирования: Алилуев А.В., Семенова Л.Ю., Мальцева Н.В., Порядин Г.В. Влияние гипоксических тренировок на уровень метаболизма дофамина в структурах мозга крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 79-85.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.79-85

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Семенова Л.Ю., Порядин Г.В.; сбор и обработка материала, подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка, написание текста – Алилуев А.В., Мальцева Н.В.; редактирование – Семенова Л.Ю., Порядин Г.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Алилуев Анатолий Владимирович, e-mail: aliluev@semena74.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.04.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Aliluev A.V.¹, Semenova L.Yu.², Maltseva N.V.³, Poryadin G.V.²

Effect of hypoxic training on dopamine metabolism in rat brain structures

¹Regional Neuropsychiatric Dispensary,

Gvardeyskaya St., 2, Miass 456304, Chelyabinsk Region, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University,

Ostrovityanova St. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

³South Ural State University (National Research University),

454080, Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, prosp. V.I. Lenina, 76, Russian Federation

Increased anxiety is one of the most common symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD). Although the role of DA in the development of anxiety behavior has not been fully identified, some data evidence its significant contribution to the pathogene-

sis of anxiety disorders through the mesolimbic, mesocortical, and nigrostriatal systems. **The aim** of this research is to investigate the effect of hypoxic training on the level of dopamine metabolism in the brain structures of rats.

Methods. The study was performed on 34 sexually mature male Wistar rats divided into 4 groups (control, PTSD, adaptation to intermittent hypoxia (AIH), PTSD + AIH). The chronic predator stress model was used as a model of experimental PTSD. The elevated plus maze (EPM) test was used to assess the anxiety index (AI) of the rats. DA and its metabolites (dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA)) were measured using high performance liquid chromatography.

Results. The study of the effect of adaptation to intermittent hypoxia on the metabolism of dopamine and its metabolites showed the decrease of indices in the cerebral cortex, hippocampus, and hypothalamus of animals exposed to stress. In the midbrain, chronic stress exposure did not lead to changes in the levels of dopamine and its metabolites compared to controls. At the same time, hypoxic training was accompanied by an anxiety index decrease. **Conclusion.** The presented data allow us to consider adaptation to hypoxia as an effective way to correct post-traumatic stress disorder in the cerebral structures.

Keywords: PTSD hypoxia; hippocampus; brain; dopamin

For citation: Aliluev A.V., Semenova L.Yu., Maltseva N.V., Poryadin G.V. Effect of hypoxic training on dopamine metabolism in rat brain structures. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66 (4): 79-85. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.79-85

For correspondence: **Anatoly V. Aliluev**, Psychiatrist, Regional Neuropsychiatric Dispensary, Gvardeyskaya St., 2, Miass 456304, Chelyabinsk Region, Russian Federation, e-mail: aliluev@semena74.com

Author's contribution: study concept and design – Semenova L.Yu., Poryadin G.V.; collection and processing of material, illustrative material preparation, statistical processing – Aliluev A.V., Maltseva N.V.; writing text – Aliluev A.V., Maltseva N.V.; editing – Semenova L.Yu., Poryadin G.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Information about the authors:

Aliluev A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1541-732X>

Semenova L.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-1000-0453>

Maltseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-4745-5013>

Poryadin G.V., <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05.04.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Введение

Дофамин (ДА) – нейромедиатор, участвующий в процессах мотивации [1], вознаграждения [2], обучения и памяти [2, 3], зависимости [4, 5], желаний, движения, памяти страха и регуляции тревоги [2, 6]. Повышенная тревожность относится к числу наиболее частых симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [7]. Оценка тревожности имеет большое значение для определения устойчивости животных к ПТСР в экспериментальных моделях [8].

Несмотря на то, что на сегодняшний день роль ДА в развитии тревожного поведения до конца не ясна, существует ряд данных, свидетельствующих о его значительном вкладе, (опосредованном мезолимбической, мезокортикальной и nigrostriarной системами), в патогенез тревожных расстройств [9– 11].

Адаптация к периодической гипоксии (АПГ) является широко используемым нефармакологическим методом терапии и профилактики ряда заболеваний [12], обладающим кардио-, нейро- и вазопротекторный эффектами. Так, в некоторых моделях неврологических

расстройств была продемонстрирована способность адаптации к гипобарической периодической гипоксии усиливать нейрогенез и экспрессию нейротрофических факторов, ограничивать оксидативный стресс, повышать толерантность мозга к гипоксии [13]. Однако использование АПГ в клинической практике все еще является эмпирическим, и механизмы действия, обеспечивающие эффективность АПГ, изучены недостаточно.

Цель работы – исследование влияния адаптации к периодической гипоксии на обмен дофамина и его метаболитов в церебральных структурах животных с посттравматическим стрессовым расстройством.

Методика

Исследование выполнено в осенне-зимний период на 34 половозрелых самцах крыс Вистар, содержащихся в отдельных клетках не более, чем по 9 особей в каждой. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных. Исследование одобрено этической комиссией университета.

Было сформировано 4 группы животных: 1-я группа «КОНТРОЛЬ» – интактные животные, 2-я группа «ПТСР» – крысы, у которых моделировали ПТСР, 3-я группа «АПГ» – животные, подвергнутые адаптации к периодической гипобарической гипоксии, 4-я группа «ПТСР+АПГ» – животные, у которых моделировали ПТСР, а затем подвергали АПГ. В качестве модели экспериментального ПТСР была использована модифицированная модель предаторного стресса Nagit Cohen и соавторов [14], в которой было изменено количество сеансов «запаха хищника» (кошачьей мочи) с одного до 10 раз. Животные подвергались стрессу ежедневно в течение 10 мин [15]. Мочевые метки взрослого домашнего кота предъявлялись животным группы «ПТСР» и «ПТСР+АПГ» в чашках Петри накрытых медицинской марлей. Животным из групп «КОНТРОЛЬ» и «АПГ» предъявляли чашку Петри с питьевой водой.

Адаптации к гипобарической гипоксии подвергались крысы из групп «АПГ» и «ПТСР+АПГ». Крыс помещали в гипобарическую барокамеру в течение 14 сут [16]. В группе «ПТСР+АПГ» гипоксические тренировки начинали на следующие сутки после завершения 10-суточного предаторного стресса, в группе «АПГ» – на следующие сутки после 10-суточного предъявления чашки Петри с питьевой водой. В 1-е сут крыс подвергали воздействию «высоты» 1 000 м (барометрическое давление 680 мм рт. ст., парциальное давление O_2 140 мм рт. ст.) в течение 30 минут; на 2-е сут – 2 000 м (барометрическое давление 600 мм рт. ст.; парциальное давление O_2 125 мм рт. ст.) в течение 1 ч; на 3-и сут – 3 000 м (барометрическое давление 530 мм рт. ст.; парциальное давление O_2 110 мм рт. ст.) в течение 1,5 ч; на 4-е сут – 4 000 м (барометрическое давление 460 мм рт. ст.; парциальное давление O_2 98 мм рт. ст.) в течение 2 ч; на 5-е сут – 4 000 м в течение 3 ч и с 6-го по 14-е сутки – 4 000 м за 4 ч. Скорость «подъема» на расчетную высоту не превышала 15 м/с.

Поведенческие реакции животных исследовали в конце эксперимента при помощи теста «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Индекс тревожности (ИТ), определяющий наличие тревожных расстройств, вычисляли по формуле [8]:

$$ИТ = 1 - \left(\frac{\left(\frac{\text{ВРЕМЯ В ОТКРЫТЫХ РУКАВАХ}}{\text{ОБЩЕЕ ВРЕМЯ В ПКЛ}} \right) + \left(\frac{\text{ЧИСЛО ЗАХОДОВ В ОТКРЫТЫЕ РУКАВА}}{\text{ОБЩЕЕ ЧИСЛО ЗАХОДОВ В ОТКРЫТЫЕ И ЗАКРЫТЫЕ РУКАВА}} \right)}{2} \right)$$

Концентрацию ДА и его метаболитов (диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и гомованилиновой кислоты (ГВК) определяли методом высоко-

эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Образцы ткани головного мозга гомогенизировали в 0,1М хлорной кислоте и центрифугировали при 10000g и +4 °С в течение 30 мин. Супернатант отбирали и фильтровали через шприцевой фильтр с размером пор 0,2 мкм (Whatman, США). На анализ брали 20 мкл образца. Анализ проводили в изократических условиях с использованием обращённо-фазовой колонки (длина алкильной цепи C_{18}) с последующей электрохимической детекцией. Электрохимическая детекция осуществлялась стеклоуглеродным электродом при +700 мВ. Количество ДА, ДОФУК и ГВК в образце выражали в пг/мг ткани.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с использованием post-hoc критерия Tukey для сравнения значимости различий между группами. Предварительная проверка выборки на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициента корреляции по Спирмену (r_s) при критическом уровне $p=0,05$.

Результаты

Анализ показателей приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) после воздействия на животных предаторным стрессом выявил снижение уровня тревожности, вызванный экспериментальным ПТСР, который оценивался по индексу тревожности (ИТ). Полученные данные статистически значимо различались между исследуемыми группами. У животных группы «ПТСР» ИТ был повышен на 13 % по сравнению с животными контрольной группы ($p<0,0001$). Хотя сам по себе курс АПГ не оказал существенного влияния на значение ИТ ($p=0,9$), в группе «ПТСР+АПГ» его величина снизилась на 6% относительно группы «ПТСР» ($p=0,01$) и не отличалась от контрольных значений ($p=0,06$). Снижение ИТ было связано с уменьшением времени пребывания в темных и увеличением времени нахождения в светлых рукавах ПКЛ, а также с увеличением количества заходов в светлые рукава лабиринта.

При исследовании обмена ДА в коре головного мозга выявлены различия между исследуемыми группами по уровню ДА, ДОФУК и ГВК (табл. 1). У животных группы «ПТСР» отмечено повышение концентрации ДА на 24% по сравнению с контролем ($p=0,03$). В группе «АПГ» относительно группы «ПТСР» уровень ДА был снижен в 1,4 раза ($p=0,001$). У животных групп «ПТСР+АПГ» и «АПГ» концентрация ДА статистически не отличалась от контрольной группы ($p=0,7$ и $p=0,5$, соответственно).

Концентрация ДОФУК в неокортексе была снижена у животных группы «АПГ» относительно контрольной группы в 1,5 раза ($p = 0,03$) и в 1,8 раз относительно группы «ПТСР» ($p = 0,001$). Также в группе «АПГ» концентрация ГВК также снижалась в 1,4 раза по сравнению с животными группы «ПТСР» ($p = 0,01$). У животных группы «ПТСР+АПГ» концентрация ДОФУК и ГВК достоверно не отличались от контрольной группы ($p = 0,6$ и $p = 0,8$, соответственно).

В гиппокампе животных обнаружены различия между исследуемыми группами по уровню ДА, ДОФУК и ГВК (табл. 1). В группе «ПТСР» выявлено снижение уровня ДА в 1,7 раз ($p = 0,02$) и ГВК в 2 раза ($p = 0,0002$) при одновременном повышении содержания ДОФУК почти на 70 % ($p = 0,02$) по сравнению с контролем. При сравнении животных группы «АПГ» с контролем установлено снижение уровня ДА в 1,8 раз ($p = 0,009$) при статистически недостоверном изменении концентрации ДОФУК и ГВК ($p = 0,6$ и $p = 0,1$, соответственно). При сравнении группы «АПГ» с группой «ПТСР» обнаружены более низкие значения ДОФУК ($p = 0,0007$) и более высокие ГВК ($p = 0,03$). Курс АПГ привел к нормализации уровня нейромедиаторов и их метаболитов в гиппокампе стрессированных жи-

вотных. Это выразалось в снижении уровня ДОФУК в группе «ПТСР+АПГ» по сравнению с группой «ПТСР» ($p = 0,0005$), тогда как уровень ГВК в этой группе был ниже, чем в контроле ($p = 0,003$), но выше, чем в группе «ПТСР».

При изучении обмена ДА в гипоталамусе выявлены статистически значимые различия между исследованными группами (табл. 2). У животных групп «ПТСР» и «АПГ» отмечено 1,5-кратное снижение концентрации ДА относительно контрольной группы ($p = 0,01$ и $p = 0,006$, соответственно).

Курс гипоксических тренировок у животных группы «ПТСР+АПГ» привел к повышению уровня ДА относительно групп «ПТСР» ($p = 0,002$) и «АПГ» ($p = 0,0008$), что свидетельствует о нормализации содержания ДА в гипоталамусе у стрессированных животных. Концентрации ДОФУК и ГВК статистически значимо не различались между группами.

Исследование моноаминов-нейротрансмиттеров в таламусе выявило наличие статистически значимых различий по уровню ДА и ГВК (табл. 2). Курс адаптации к АПГ снижал уровень ДА у нестрессированных животных по сравнению с контролем ($p = 0,04$), с животными групп «ПТСР» ($p = 0,007$) и «ПТСР+АПГ»

Таблица 1/Table 1

Влияние адаптации к периодической гипоксии на содержание дофамина и его метаболитов в структурах конечного мозга животных при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве

Effect adaptation to intermittent hypoxia on level of the dopamine and its metabolites in the structures of the telencephalon (terminal brain) of animals in experimental post-traumatic stress disorder

Отдел мозга Brain section	Неокортекс / Neocortex			Гиппокамп / Hippocampus			
	Группа / Показатель Groups / indicators	ДА, пг/мг ткани DA, pg/mg tissue	ДОФУК, пг/мг ткани DOPAC, pg/mg tissue	ГВК, пг/мг ткани HVA, pg/mg tissue	ДА, пг/мг ткани DA, pg/mg tissue	ДОФУК, пг/мг ткани DOPAC, pg/mg tissue	ГВК, пг/мг ткани HVA, pg/mg tissue
Контроль Control		603,0± 35,8	17,3± 1,3	14,0± 0,9	517,1± 27,8	251,4± 25,2	185,7± 8,7
ПТСР PTSD		749,9±52,9 ¹	20,3± 1,9	16,2± 1,6	316,9±65,9 ¹	420,7± 54,8 ¹	88,3± 16,2 ¹
АПГ AIH		536,8±27,9 ²	10,9± 1,4 ^{1,2}	11,5± 0,6 ²	294,4± 40,3 ¹	183,3±38,78 ²	140,0±13,0 ²
ПТСР+АПГ PTSD+AIH		653,2± 6,9	14,4± 1,9	12,6± 0,8	348,9± 24,5	178,0± 20,4 ²	113,3±11,1 ¹

Примечание. ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота. ПТСР – крысы, у которых моделировали ПТСР, АПГ – животные, подвергнутые адаптации к периодической гипобарической гипоксии, ПТСР+АПГ – животные, у которых моделировали ПТСР, а затем подвергали АПГ. 1 – значимые отличия от группы «Контроль», $p < 0,05$; 2 – значимые отличия от группы «ПТСР», $p < 0,05$.

Notes. DA – dopamine, DOPAC – dioxyphenylacetic acid, HVA – homovanillic acid. PTSD -- a rat model of PTSD, AIH – animals exposed to the adaptation to intermittent hypoxia, PTSD+AIH – animals model of PTSD with subsequent exposition to AIH.

1 – statistically significant differences from the group «Controls», $p < 0,05$; 2 – statistically significant differences from the group «PTSD», $p < 0,05$.

($p = 0,03$). Уменьшение концентрации ГВК ($p = 0,007$) у животных группы «ПТСР» связано со снижением обмена ДА. Курс АПГ значимо повышал уровень ГВК у стрессированных животных ($p = 0,002$), приводя его к нормальным значениям.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вовлечении коры головного мозга, гиппокампа, гипоталамуса и таламуса в антистрессорные механизмы адаптации животных к гипобарической периодической гипоксии.

При анализе содержания ДА в среднем мозге также выявлены различия (табл. 2). У животных групп «АПГ» и «ПТСР+АПГ» обнаружено повышение уровня ДА в 1,1 раза относительно группы «Контроль» ($p = 0,02$ и $p = 0,04$, соответственно). Поскольку само по себе стрессовое воздействие не привело к статистически значимым изменениям ДА в среднем мозге, можно предположить, что его повышение в этих группах является эффектом курса АПГ. При исследовании метаболитов ДА различия не обнаружены. Следовательно, можно предположить, что метаболиты ДА средне-

го мозга не участвуют в механизмах реализации тревожной симптоматики при ПТСР.

Обсуждение

Представленные в настоящем исследовании результаты анализа дофаминового обмена в коре головного мозга показали повышение концентрации самого нейромедиатора в группе стрессированных животных по сравнению с контролем. Полученные данные могут свидетельствовать об активации мезопрефронтальных дофаминергических нейронов в ответ на действие психического стрессора и повышенной скорости выброса ДА по сравнению с другими дофаминергическими проекциями среднего мозга [17]. Эти нейроны преимущественно активируются стрессовыми факторами и характеризуются сниженной плотностью или отсутствием специфических ауторецепторов, способствующих регуляции дофаминергической нейротрансмиссии. Согласно литературным данным мезопрефронтальные дофаминергические нейроны участвуют в адаптации животных в ситуациях, связанных со стрессом [18, 19].

Таблица 2/Table 2

Влияние гипоксического посткондиционирования на содержание дофамина и его метаболитов в стволовых структурах головного мозга животных при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве

The hypoxic postconditioning effect on level of the dopamine and its metabolites in the brain stem structures of animals in experimental post-traumatic stress disorder

Отдел мозга Brain section	Гипоталамус Hypothalamus			Таламус Thalamus			Средний мозг Midbrain		
	ДА, пг/мг ткани DA, pg/ mg tissue	ДОФУК, пг/мг ткани DOPAC, pg/ mg tissue	ГВК, пг/ мг ткани HVA, pg/ mg tissue	ДА, пг/мг ткани DA, pg/ mg tissue	ДОФУК, пг/мг ткани DOPAC, pg/mg tissue	ГВК, пг/мг ткани HVA, pg/ mg tissue	ДА, пг/ мг ткани DA, pg/ mg tissue	ДА, пг/мг ткани DA, pg/mg tissue	ГВК, пг/ мг ткани HVA, pg/ mg tissue
Контроль Control	457,9± 19,7	191,9± 18,5	127,8± 9,7	1354,9 ±105,7	855,1± 148,7	232,6± 29,7	131,5± 5,4	4,1± 2,8	1,0± 1,0
ПТСР PTSD	313,4± 39,3 ¹	246,6± 81,9	111,9± 4,5	1448,9 ±133,3	1007,2 ±79,6	105,7± 5,9 ¹	133,7± 5,3	5,3± 2,2	2,1± 1,4
АПГ AIH	305,1± 33,1 ¹	182,3± 19,6	129,8± 14,8	1032,0± 85,7 ^{1,2}	804,0± 80,4	186,8± 28,9	149,6± 6,1 ^{1,2}	1,4± 1,4	1,1± 1,1
ПТСР+АПГ PTSD + AIH	505,1± 27,6 ^{2,3}	221,8± 15,8	128,1± 9,4	1354,2± 102,8 ³	936,9± 48,3	242,9± 21,6 ²	146,8± 4,8 ¹	2,0± 1,4	0,8± 0,8

Примечание. ДА – дофамин, DOPAC – диоксифенилуксусная кислота, HVA – гомованилиновая кислота. ПТСР – крысы, у которых моделировали ПТСР, АПГ – животные, подвергнутые адаптации к периодической гипобарической гипоксии, ПТСР+АПГ – животные, у которых моделировали ПТСР, а затем подвергали АПГ.

1 – статистически значимые отличия от группы «Контроль», $p < 0,05$; 2 – статистически значимые отличия от группы «ПТСР», $p < 0,05$; 3 – статистически значимые отличия от группы «АПГ», $p < 0,05$

Notes. DA – dopamine, DOPAC – dioxyphenylacetic acid, HVA – homovanillic acid. PTSD – a rat model of PTSD, AIH – animals exposed to the adaptation to intermittent hypoxia, PTSD+AIH – animals model of PTSD with subsequent exposition to AIH.

1 – statistically significant differences from the group «Controls», $p < 0,05$; 2 – statistically significant differences from the group «PTSD», $p < 0,05$; 3 – statistically significant differences from the group AIH, $p < 0,05$.

Курс гипоксии сам по себе приводил к снижению уровня ДА и его метаболитов в коре головного мозга по сравнению со стрессированными животными, не отличаясь при этом от контрольных значений по большинству показателей. У стрессированных животных (группа «ПТСР+АПГ») гипоксические тренировки нивелировали эффекты предаторного стресса, приводя к нормализации уровня ДА и его метаболитов.

Также полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют снижение концентрации ДА в гиппокампе у стрессированных животных по сравнению с контролем. Эти данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [20], где показано, что сниженная дофаминергическая нейротрансмиссия приводит к нарушению угасания страха. Более того, хронический предаторный стресс приводил к изменению метаболизма этого нейротрансмиттера по сравнению с контролем: отмечалось повышенное содержание ДОФУК и сниженное – ГВК. Ранее показано, что уровень ГВК значительно снижается в ликворе пациентов с боевым ПТСР [21]. Согласно результатам, полученным Ruggiero R.N. и соавт. [22], механизм развития различных психических заболеваний связан с нарушением синаптической пластичности между префронтальной корой и гиппокампом. Стресс угнетает долгосрочное потенцирование (ЛТР) гиппокампа, тем самым ухудшая его функциональную активность [23].

АПГ сама по себе снижала содержание ДА в гиппокампе относительно контроля и при этом наблюдалась тенденция к снижению концентраций его метаболитов. Вероятно, АПГ приводила к уменьшению интенсивности нейротрансмиссии ДА, не изменяя при этом его метаболизм.

Несмотря на более низкие, чем в контроле, величины ДА у стрессированных животных гипоксические тренировки нормализовали уровень ДА. При этом уровень ДОФУК также соответствовал контрольным значениям. Уровень ГВК был снижен по сравнению с контролем, но предположительно это связано с более низким значением самого нейромедиатора.

Основным эффектом предаторного стресса в гипоталамусе является снижение уровня ДА. Воздействие АПГ само по себе также характеризуется снижением данного нейромедиатора. Содержание дофаминовых метаболитов в обеих группах не претерпело статистически значимых изменений. При исследовании обмена ДА в группе «ПТСР+АПГ» не обнаружено отличий от контроля. Ранее упоминалось, что основным поведенческим результатом АПГ у стрессированных животных являлось снижение значения ИТ. Вероятно это связано с тем, что дофаминергическая иннерва-

ция способна сдерживать активность ряда нейроэндокринных ядер гипоталамуса, что приводит к снижению активности рилизинг-факторов и тропных гормонов гипофиза [24, 25].

В среднем мозге хроническое стрессовое воздействие не привело к изменению уровня ДА и его метаболитов по сравнению с контролем. Гипоксические тренировки повысили уровень ДА как у интактных, так и стрессированных животных, не изменяя при этом его метаболизм. Вероятно, усиление дофаминовой нейротрансмиссии в среднем мозге у животных группы «ПТСР+АПГ» позволило нивелировать регион-специфические изменения, вызванные хроническим психоэмоциональным воздействием, приводящим к дезадаптивному поведению и другим последствиям стресса.

Выводы:

1. При экспериментальном ПТСР в коре головного мозга, гиппокампе и гипоталамусе стрессированных животных снижен обмен дофамина и его метаболитов.
2. В среднем мозге хроническое стрессовое воздействие не приводит к изменению метаболизма дофамина.
3. Нейропротекторное действие АПГ при экспериментальном ПТСР выражается в снижении индекса тревожности.
4. Адаптация к периодической гипоксии нормализует уровни дофамина и его метаболитов в структурах головного мозга животных, подвергнутых стрессорному воздействию, что позволяет ее рассматривать как эффективный способ коррекции последствий посттравматического стрессового расстройства в церебральных структурах.

Литература/References

1. Cools R., Froböse M., Aarts E., Hofmans L. Dopamine and the motivation of cognitive control. *Handb Clin Neuro*. 2019; 163: 123-43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00007-0>
2. Liu C., Kaeser P.S. Mechanisms and regulation of dopamine release. *Curr Opin Neurobiol*. 2019; 57: 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.01.001>
3. Grecksch G., Matties H. The role of dopaminergic mechanisms in the rat hippocampus for the consolidation in a brightness discrimination. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981; 75(2):165-8. <https://doi.org/10.1007/BF00432180>
4. Wise R.A., Robble M.A. Dopamine and Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2020; 4(71): 79-106. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-103337>
5. Volkow N.D., Wise R.A., Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 16; 18(12): 741-52. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.130>
6. Zarrindast M.R.; Khakpai F. The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Arch Iran Med*. 2015; 18(9): 591-603.

7. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K.C., Shin L.M., Orr, S.P., Gilbertson M.W., et al. *Biological studies of post-traumatic stress disorder. Nature reviews. Neuroscience.* 2012; 13(11): 769-87. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
8. Cohen H., Matar M.A., Buskila D., Kaplan Z., Zohar J. Early poststressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry.* 2008; 64: 708-17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.025>
9. DeGroot S.R., Zhao-Shea R., Chung L., Klenowski P.M., Sun F., Molas S., et al. Midbrain Dopamine Controls Anxiety-like Behavior by Engaging Unique Interpeduncular Nucleus Microcircuitry. *Biol Psychiatry.* 2020; 1, 88(11): 855-66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.018>
10. Brandão M.L., Coimbra N.C. Understanding the role of dopamine in conditioned and unconditioned fear. *Rev Neurosci.* 2019; 24; 30(3): 325-37. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0023>
11. Berry A.S., White R.L.3rd, Furman D.J., Naskolnakorn J.R., Shah V.D., D'Esposito M.; et al. Dopaminergic Mechanisms Underlying Normal Variation in Trait Anxiety. *J Neurosci.* 2019; 3; 39(14): 2735-44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2382-18.2019>
12. Mallet R.T., Manukhina E.B., Ruelas S.S., Caffrey J.L., Downey H.F. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* 2018; 315 (2): H216-H232. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00060.2018>
13. Baillieux S., Chacaroun S., Doutreleau S., Detante O., Pépin J.L., Verges. S. Hypoxic conditioning and the central nervous system: A new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries? *Exp Biol Med (Maywood).* 2017; 242 (11): 1198–206. <https://doi.org/10.1177/1535370217712691>
14. Cohen H., Kozlovsky N., Alona C., Matar M.A., Joseph Z. Animal model for PTSD: From clinical concept to translational research. *Neuropharmacology.* 2012; 62: 715–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.023>
15. Tselikman V., Dremencov E., Maslennikova E., Ishmatova A., Manukhina E., Downey H.F., et al. Post-traumatic stress disorder chronification via monoaminoxidase and cortisol metabolism. *Horm. Metab. Res.* 2019; 51: 618–22. <https://doi.org/10.1055/a-0975-9268>
16. Goryacheva A.V., Kruglov S.V., Pshennikova M.G., Smirin B.V., Malyshev I.Yu., Barskov I.V., et al. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide.* 2010; 23: 289–99. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.08.005>
17. Horger B.A., Roth R.H. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit Rev Neurobiol.* 1996; 10(3-4): 395-418. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v10.i3-4.60>
18. Morrow B.A.; Elsworth J.D.; Rasmusson A.M.; Roth, R.H. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience.* 1999; 92(2): 553-64. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00014-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00014-7)
19. Vermetten E.J., Bremner D. Circuits and systems in stress. I. Pre-clinical studies. *Depress Anxiety.* 2002; 15(3): 126–47. <https://doi.org/10.1002/da.10016>
20. Lin C.C., Tung C.S., Lin P.H., Huang C.L., Liu Y.P. Traumatic stress causes distinctive effects on fear circuit catecholamines and the fear extinction profile in a rodent model of posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(9): 1484-95. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.06.004>
21. Geraciotti T.D. Jr., Jefferson-Wilson L., Strawn J.R., Baker D.G., Dashesky B.A., Horn P.S., et al. Effect of traumatic imagery on cerebrospinal fluid dopamine and serotonin metabolites in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(7): 995-98. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.023>
22. Ruggiero R.N., Rossignoli M.T., Marques D.B., de Sousa B.M., Romcy-Pereira R.N., Lopes-Aguiar C., et al. Neuromodulation of Hippocampal-Prefrontal Cortical Synaptic Plasticity and Functional Connectivity: Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2021; 11; 15: 732360. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.732360>
23. Diamond D.M., Campbell A.M., Park C.R., Halonen J., Zoladz P.R. The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashback and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plast.* 2007; 2007: 60803. <https://doi.org/10.1155/2007/60803>
24. Barraclough C.A., Wise P.M. The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion. *Endocr Rev.* Winter. 1982; 3(1): 91-119. <https://doi.org/10.1210/edrv-3-1-91>
25. Goudreau J.L., Lindley S.E., Lookingland K.J., Moore K.E. Evidence that hypothalamic periventricular dopamine neurons innervate the intermediate lobe of the rat pituitary. *Neuroendocrinology.* 1992; 56(1): 100-05. <https://doi.org/10.1159/000126214>

Сведения об авторах:

Алилуев Анатолий Владимирович, врач психиатр, e-mail: aliluev@semena74.com;

Семенова Людмила Юрьевна, доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии и клинической патофизиологии, e-mail: semenovaly@mail.ru;

Мальцева Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории Научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии, e-mail: malinanv_1@mail.ru;

Порядин Геннадий Васильевич, доктор мед. наук, чл.-корр. РАН проф. каф. патофизиологии и клинической патофизиологии.