

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-092

Ветрилэ Л.А.¹, Захарова И.А.¹, Кудрин В.С.², **Клодт П.М.²**

Влияние антител к глутамату при интраназальном введении на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в гиппокампе и гипоталамусе крыс при комбинированном стрессорном воздействии

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Цель. Изучали влияние антител к глутамату при интраназальном введении на развитие стресс-реакций и содержание возбуждающей (аспартата) и тормозных (глицина и таурина) аминокислот в структурах головного мозга крыс с разной исходной поведенческой активностью.

Методика. Стресс вызвали помещением животных в жилую клетку с водой (21°C), покрытую сеткой, на 30 мин. Сразу после стрессорного воздействия крысам опытной группы вводили интраназально антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг массы в объеме 10 мкл. Через 1 ч после стрессорного воздействия и введения антител у всех крыс исследовали двигательную активность в тесте «открытого поля». Нейромедиаторные аминокислоты аспартат, таурин и глицин в структурах мозга определяли методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией.

Результаты. Стрессорная нагрузка вызвала существенные изменения поведенческой активности крыс в «открытом поле», но более выраженное снижение суммарного показателя активности наблюдали в группе поведенчески пассивных крыс. Стрессорное воздействие сопровождалось изменением содержания нейромедиаторных аминокислот (глицина и таурина) в гиппокампе. Наиболее существенные изменения уровней глицина (снижение) и таурина (увеличение) наблюдали в гиппокампе поведенчески активных крыс. Антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг при интраназальном введении крысам сразу после стрессорного воздействия предупреждали развитие поведенческих стресс-реакций и способствовали увеличению содержания в гиппокампе нейромедиаторных аминокислот глицина и таурина, относящихся к стресс-лимитирующим системам.

Заключение. Антитела к глутамату при стрессорном воздействии выступают как эндогенные биорегуляторы и предупреждают развитие стресс-реакций.

Ключевые слова: антитела к глутамату, стресс, глутамат, ГАМК, глицин, таурин.

Для цитирования: Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Кудрин В.С., Клодт П.М. Влияние антител к глутамату при интраназальном введении на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в гиппокампе и гипоталамусе крыс при комбинированном стрессорном воздействии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60(1): 4–10

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vetrile L.A.¹, Zakharova I.A.¹, Kudrin V.S.², **Klodt P.M.²**

Effect of intranasally administered glutamate antibodies on the content of excitatory and inhibitory amino acids in the rat's hippocampus and hypothalamus at the combined stress exposure

¹ — «Scientific Research Institute of General pathology and pathophysiology» Baltiyskaya St., 8, Moscow, 125315, Russia

² — Institute of pharmacology. V.V. Zakusova, 125315, Moscow, Russia, Baltiyskaya str., 8

Objective. We studied the effect of glutamate antibodies by intranasal administration on the development of stress reactions and aspartate, glycine and taurine content in the brain structures of rats with different initial behavioral activity (active and passive).

Methods. Stress caused by placing the animals in the living cell with water (21°C) covered with a grid for 30 min. Glutamate antibodies in a dose of 250 µg/kg in a volume of 10 µkl were administered intranasally to the experimental group of rats immediately after the stress. After 1 h after stress exposure and antibodies administration in all rats was inves-

Для корреспонденции: Ветрилэ Лучия Александровна, к.м.н., вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП, e-mail: Vetrile.l@yandex.ru

tingated motor activity in the test of the «open field». Amino acids aspartate, glycine and taurine in the brain structures (hippocampus and hypothalamus) were determined by HPLC with fluorescence detection.

Results. *Combined water-immersion stress caused significant changes in the behavioral activity of rats in the «open field», but a more pronounced decline in the total index were observed in the behaviorally passive group of rats. The stress was accompanied by a change in the content of neurotransmitter amino acids (glycine and taurine) in the hippocampus. The most significant changes in the levels of glycine (decrease) and taurine (an increase) was observed in the hippocampus behaviorally active rats. Glutamate antibodies at a dose of 250 mg/kg administered intranasally immediately after stress exposure prevents the development of behavioral stress reactions and contributed to an increase in the hippocampus the content of glycine and taurine, related to stress-limiting systems.*

Conclusions. *The glutamate antibodies under stress act as endogenous bioregulators and prevent the development of stress reactions.*

Keywords: *antibodies to glutamate; stress; glutamate; GABA; glycine; taurine*

For citation: Vetrile L.A., Zakharova I.A., Kudrin V.S., Klodt P.M. Effect of intranasally administered glutamate antibodies on the content of excitatory and inhibitory amino acids in the rat's hippocampus and hypothalamus at the combined stress exposure. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2016; 60(1): 4–10. (in Russian)

For correspondence: *Vetrile L.A., e-mail: Vetrile.l@yandex.ru*

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

Funding. *The study had no sponsorship.*

Известно, что первичной реакцией на стрессорные нагрузки являются изменения в ЦНС, особенно в лимбико-ретикулярных структурах головного мозга. Стресс-реакция сопровождается значительным изменением обмена нейромедиаторов в ЦНС, нарушением взаимодействия между двумя основными процессами нервной деятельности — возбуждением и торможением, и активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [1—3]. Возбуждающие и тормозные нейромедиаторные аминокислоты наряду с дофамин- и адренергическими системами играют важную роль в механизмах развития стресс-реакций. Многие центральные аспекты стресс-ответов, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и дофаминовой нейротрансмиссии, модулируются, а в некоторых случаях опосредуются, глутаматергической системой [4]. Было показано, что острое стрессорное воздействие вызывает увеличение уровня внеклеточного глутамата в базо-латеральном и центральном ядрах амигдалы [5]. Психоземotionalный стресс в виде длительной изоляции [6], как и продолжительная стрессорная нагрузка (иммобилизация с последующим принудительным плаванием) [7], вызвали снижение уровня глутамата, глутамина и N-ацетил-1-аспартата в дорсальном гиппокампе и в префронтальной коре. Существенное снижение содержания глутамата в гиппокампе наблюдали при комбинированном иммобилизационном стрессе у поведенчески активных крыс [8]. Исследование методом микродиализа динамики изменения уровня глутамата в дорсальном гиппокампе при комбинированном иммобилизационном стрессе у крыс с разной исходной поведенческой активностью показало достоверное снижение его содержания у поведенчески активных крыс в постстрессорном периоде (с 20 по 60-й мин) по сравнению с исходным уровнем. В то же время у поведенчески пассивных животных в течение

первых 20 мин иммобилизационной стрессорной нагрузки было выявлено достоверное возрастание содержания глутамата в дорсальном гиппокампе с последующим восстановлением до исходного значения [9]. В опытах на крысах было показано снижение уровня глутамата и активности глутаминазы в коре и мозжечке и увеличение его содержания в гиппокампе и стриатуме при хроническом шумовом стрессе (75—95 децибел 3—4 раза в день в течение 5 дней) [10]. К возбуждающим нейромедиаторным аминокислотам относятся аспарагиновая кислота (аспартат), которая по своей структуре, метаболизму и физиологическим эффектам на нейрональном уровне идентична глутамату [1].

Тормозные нейромедиаторные аминокислоты — ГАМК, таурин и глицин играют большую роль в модуляции стресс-ответов [11, 12]. В результате многочисленных экспериментальных исследований было установлено, что ГАМКергическая система при стрессе играет роль неспецифического тормозного механизма, ограничивающего стресс-реакцию и предупреждающего стрессорные повреждения [13]. Существенное снижение ГАМК в гиппокампе и гипоталамусе, а также снижение внеклеточного содержания ГАМК в дорсальном гиппокампе, определяемого методом микродиализа, наблюдали у поведенчески активных крыс при комбинированном иммобилизационном стрессе [8, 14]. Изменение внеклеточной концентрации ГАМК зависит от вида стрессорного воздействия. Было показано, что помещение крыс в новую клетку вызвало значительное увеличение внеклеточного содержания ГАМК в гиппокампе (на 120%), а принудительное плавание, наоборот, существенное снижение ее уровня (на 70%) [15, 16].

Глицин (аминоуксусная кислота) — тормозный нейромедиатор, проявляющий такое же ингибирующее

щее действие, как ГАМК. Глицин стабилизирует потенциал покоя, повышая С1 проводимость синаптической мембраны, его считают основным ингибиторным медиатором в спинном мозге [17]. Наибольшая плотность глициновых рецепторов обнаружена в сером веществе спинного мозга, включая задние и передние рога, в продолговатом и среднем мозге. Иммунохимический анализ глицинового рецептора с помощью моноклональных антител позволил обнаружить существование общих антигенных детерминант рецепторных белков, выделенных из разных областей головного и спинного мозга мышей, крыс, свиней и человека. Некоторые участки глициновых и ГАМК-рецепторов идентичны [18]. В опытах на крысах на модели иммобилизационного стресса было показано стресспротективное действие глицина и его аналогов [19, 20].

Таурин — серосодержащая аминокислота, в ЦНС играет роль нейромедиаторной аминокислоты, тормозящей синаптическую передачу. В центральной нервной системе таурин обладает противосудорожной активностью, модулирует нейрональную гипервозбудимость [21], эксайтотоксическую смерть клеток [22] и гомеостаз кальция [23]. В физиологических условиях таурин аккумулируется в нервных клетках в концентрации 5—70 мМ и выделяется в большом количестве при разных патологических состояниях (судороги, ишемия мозга) [24]. Значительное увеличение концентрации таурина в структурах мозга при патологических состояниях (электрохимические и болевые стимуляции, стресс) свидетельствует о нейропротекторном его эффекте [25, 26].

Стресс-реакция может служить причиной нарушения взаимодействия и взаиморегуляции нервной и иммунной систем, сопровождающейся усилением образования аутоантител к нейромедиаторам. В экспериментальных и клинических исследованиях показана усиленная продукция аутоантител к нейромедиаторам серотонину, катехоламинам, глутамату и ГАМК при таких формах нейропатологии, как экспериментальный болевой синдром [27], эпилепсия (коразоловый киндлинг) [28], психоэмоциональный стресс-синдром [29]. Аутоантитела могут препятствовать прогрессированию нарушений ЦНС, связывая избыточное количество нейротрансмиттеров и их метаболитов в головном мозге, либо усугублять эти нарушения при стойком изменении баланса нейромедиаторных функций мозга. При этом особый интерес представляют антитела к глутамату и ГАМК, относящиеся к основным медиаторам стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем. В опытах на мышцах C57Bl/6 и на крысах линии Вистар на модели комбинированного иммобилизационного водно-иммерсионного стресса было показано стресспротективное действие антител

к глутамату при их интраназальном введении, выражающееся в предупреждении развития стресс-реакций и в восстановлении содержания в структурах мозга не только глутамата, но и дофамина и ГАМК [8].

Цель исследования — изучение влияния антител к глутамату при интраназальном введении на развитие стресс-реакций и содержание нейромедиаторных аминокислот аспартата, глицина и таурина в гиппокампе и гипоталамусе крыс с различной исходной поведенческой активностью.

Методика

Исследования проведены на крысах-самцах Вистар ($n = 108$) массой 250—300 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных этической комиссией в НИИ общей патологии и патофизиологии, которые соответствует требованиям Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступа к пище и воде. После недельной адаптации к условиям нахождения в клетке (по 10 особей) исследовали фоновую поведенческую активность животных в тесте «открытое поле» (ОП) в течение 3 мин по следующим показателям: латентное время первого движения и первого захода в центр поля, число пересеченных квадратов, стоек и обследованных объектов. По суммарному показателю активности (СПА), включающему число пересеченных квадратов, стоек и обследованных объектов, крыс разделили на две группы: с высокой (активные, $n = 60$) и низкой (пассивные, $n = 48$) поведенческой активностью. В качестве острой стрессорной нагрузки использовали методику [30], в соответствии с которой животных помещали в жилую клетку с водой (21°C), покрытую сеткой, на 30 мин. Через 1 ч после стрессорного воздействия у всех крыс исследовали двигательную активность в тесте ОП и определяли СПА. По окончании опыта крыс декапитировали. Структуры мозга (гиппокамп и гипоталамус) выделяли на льду и замораживали в жидком азоте. Нейромедиаторные аминокислоты аспартат, таурин и глицин в структурах мозга определяли методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией по методике [31]. Антитела к глутамату, полученные по ранее описанной методике [32], вводили интраназально в дозе 250 мкг/кг массы в объеме 10 мкл сразу после стрессорного воздействия. Поведенчески активные и пассивные крысы были разделены на 4 группы: 1-я (интактный контроль) — инт-

раназальное введение физиологического раствора; 2-я — стрессирование и интраназальное введение физиологического раствора; 3-я — стрессирование с интраназальным введением антител к глутамату и 4-я (активный контроль) — стрессирование и интраназальное введение γ -глобулина интактного кролика.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 6.0» с использованием непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего значения (m).

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ исходной фоновой поведенческой реакции в ОП активных и пассивных групп крыс выявил существенные различия показателей горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности (табл. 1). СПА в группе поведенчески активных крыс был в 2,7 раза выше, чем в группе пассивных, и составлял $42,6 \pm 3,8$ и $15,5 \pm 3,3$ соответственно. Стрессорная нагрузка сопровождалась достоверным снижением показателей двигательной активности в ОП животных обеих группах, однако

снижение СПА в группе поведенчески пассивных крыс было более выраженным (в 3,6 раза), чем в группе активных (в 2,6 раза) и составлял соответственно $4,3 \pm 1,5$ и $16,1 \pm 3,3$.

Интраназальное введение антител к глутамату сразу после стрессорного воздействия предотвращало снижение показателей двигательной активности животных в ОП (табл. 1). СПА у крыс, получавших интраназально антитела к глутамату, составлял $40,0 \pm 5,6$ и $15,4 \pm 4,2$ соответственно для активных и пассивных и практически не отличался от СПА в контрольной группе животных ($42,6 \pm 3,8$ и $15,5 \pm 3,3$ соответственно). Интраназальное введение γ -глобулина интактного кролика не оказывало влияния на выраженность стрессорных реакций по поведенческим показателям. Следовательно, антитела к глутамату при интраназальном введении сразу после стрессорного воздействия предупреждали развитие поведенческих стресс-реакций.

Результаты определения нейромедиаторных аминокислот в структурах мозга интактных крыс представлены в табл. 2. Существенной разницы в содержании аспартата, глицина и таурина в гиппокампе и гипоталамусе крыс с различной поведенческой актив-

Показатели поведенческой активности крыс в «открытом поле»

Таблица 1

Группа животных	Показатели поведенческой активности (M \pm m)		
	Кол-во пересеченных квадратов	Кол-во стоек	Кол-во обследованных объектов
Группа активных крыс			
Контроль (введение физ. р-ра)	$29,8 \pm 1,9$	$8,22 \pm 2,2$	$4,6 \pm 3,8$
Стресс	$12,4 \pm 2,5^{***}$	$2,28 \pm 0,42^*$	$1,43 \pm 0,61^*$
Стресс + антитела к глутамату	$34,1 \pm 4,8^{##}$	$2,4 \pm 0,62$	$3,5 \pm 1,03$
Стресс + γ -глобулин	$14,00 \pm 0,66^{**}$	$1,44 \pm 0,73^*$	$2,56 \pm 0,56$
Группа пассивных крыс			
Контроль (введение физ. р-ра)	$10,61 \pm 2,12$	$3,67 \pm 0,99$	$1,17 \pm 0,48$
Стресс	$2,43 \pm 1,06^{**}$	$0,71 \pm 0,47^*$	$1,14 \pm 0,34$
Стресс + антитела к глутамату	$11,09 \pm 3,43^{##}$	$2,0 \pm 0,47$	$2,45 \pm 0,71$
Стресс + γ -глобулин	$3,3 \pm 0,99^{##}$	$0,5 \pm 0,22^*$	$1,3 \pm 0,33$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ## — $p < 0,01$ по сравнению с группой стрессированных животных.

Содержание нейромедиаторных аминокислот в нмоль/г ткани в гиппокампе и гипоталамусе поведенчески активных и пассивных крыс (M \pm m)

Таблица 2

Наименование аминокислот	Гиппокамп		Гипоталамус	
	Активные крысы	Пассивные крысы	Активные крысы	Пассивные крысы
Аспартат	$145,40 \pm 12,96$	$148,44 \pm 6,00$	$228,42 \pm 21,82$	$202,14 \pm 10,38$
Глицин	$97,15 \pm 29,89$	$67,14 \pm 5,03$	$83,65 \pm 6,05$	$83,04 \pm 3,50$
Таурин	$28,70 \pm 1,72$	$24,72 \pm 1,16$	$243,50 \pm 22,70$	$207,50 \pm 13,19$

ностью (активные и пассивные) не выявлено. Стрессорное воздействие приводило к неоднозначному изменению содержания нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга обеих групп крыс. В постстрессорном периоде наблюдали достоверное снижение содержания глицина и значительное (в 6,6 раза) увеличение уровня таурина в гиппокампе активных крыс (рис. 1А). В то же время стрессорное воздействие не оказывало влияния на содержание глицина и таурина в гиппокампе поведенчески пассивных крыс (рис. 1Б). Каких-либо изменений содержания возбуждающей аминокислоты — аспартата в гиппокампе активных и пассивных крыс в постстрессорном

периоде не наблюдали. Стрессорное воздействие не оказывало влияния на содержание аспартата, глицина и таурина в гипоталамусе активных и пассивных животных (рис. 2).

Интраназальное введение антител к глутамату в дозе 250 мкг/кг массы тела сразу после стрессорного воздействия способствовало повышению содержания глицина в 1,5 раза и более выраженному увеличению уровня таурина (в 1,3 раза) в гиппокампе активных крыс по сравнению со стрессированными животными. Введение антител к глутамату поведенчески пассивным крысам, подвергнутым стрессорному воздействию, также приводило к существенному

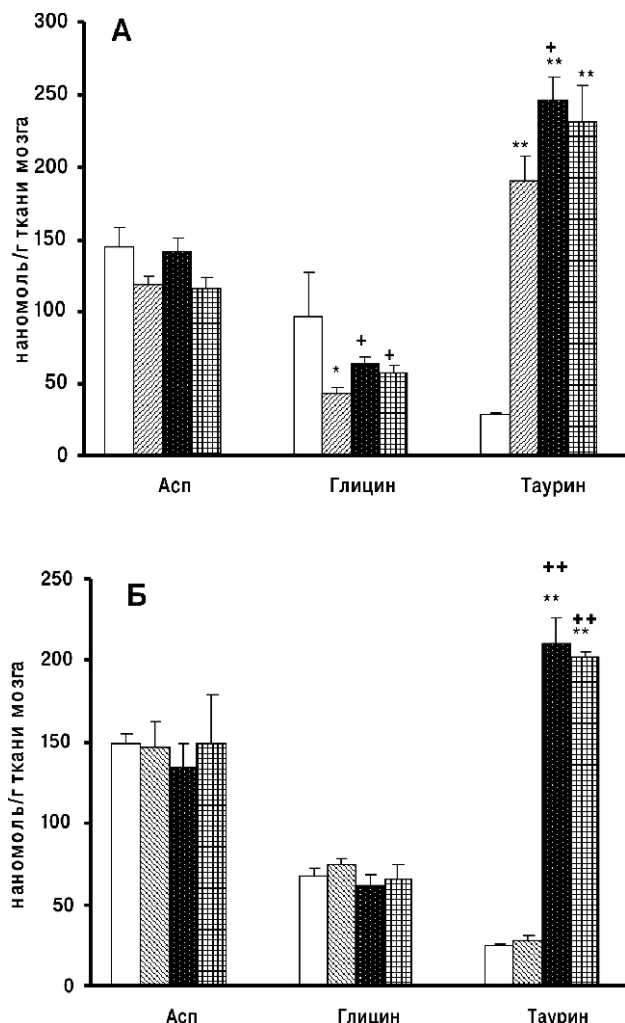


Рис. 1. Влияние антител к глутамату при интраназальном введении на содержание нейромедиаторных аминокислот в гиппокампе активных (А) и пассивных (Б) крыс, подвергнутых комбинированному стрессорному воздействию. По оси ординат — уровень нейромедиаторных аминокислот в нмоль/г ткани мозга. Белый столбик — контроль; столбик с косой штриховкой — стресс, темные столбики — антитела к глутамату + стресс, столбики с штриховкой в сетку — γ-глобулин + стресс.

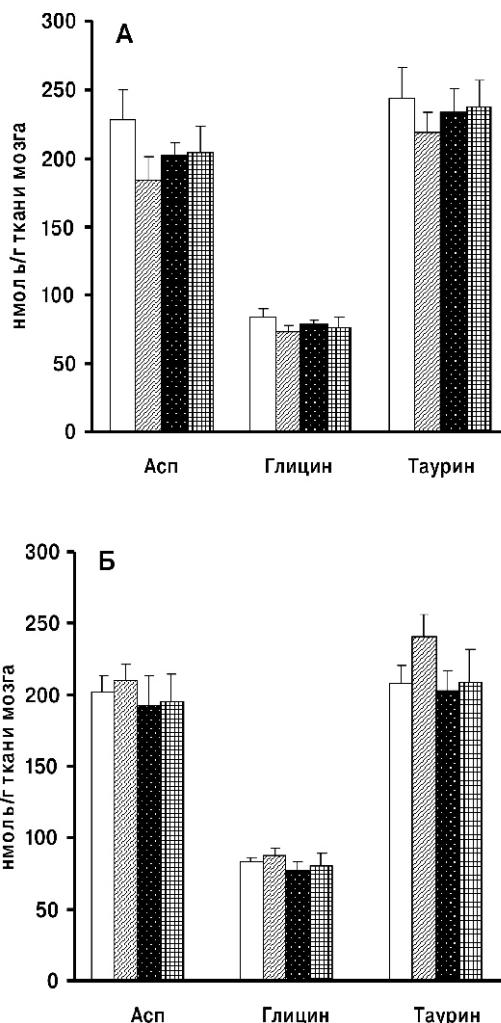


Рис. 2. Влияние антител к глутамату при интраназальном введении на содержание нейромедиаторных аминокислот в гипоталамусе активных (А) и пассивных (Б) крыс, подвергнутых комбинированному стрессорному воздействию. По оси ординат — уровень нейромедиаторных аминокислот в нмоль/г ткани мозга. Белый столбик — контроль; столбик с косой штриховкой — стресс, темные столбики — антитела к глутамату + стресс, столбики с штриховкой в сетку — γ-глобулин + стресс.

увеличению (в 7,4 раза) содержания таурина в гиппокампе, но не оказывали влияния на уровень глицина в этой структуре мозга. Интраназальное введение γ -глобулиновой фракции интактного кролика сразу после стресса оказывало сходное с антителами, но менее выраженное изменение содержания аминокислот в структурах мозга активных и пассивных крыс.

Таким образом, проведенные исследования показали, что стрессорное воздействие сопровождалось изменением содержания нейромедиаторных аминокислот в структурах мозга. Наиболее существенные изменения уровней глицина (снижение) и таурина (увеличение) наблюдали в гиппокампе поведенчески активных крыс. Антитела к глутамату при интраназальном введении сразу после стрессорного воздействия способствовали увеличению содержания в гиппокампе поведенчески активных и пассивных крыс тормозных нейромедиаторных аминокислот глицина и таурина, относящихся к стресс-лимитирующим нейромедиаторным системам. Эти изменения совпали с нормализацией поведенческой активности животных в «открытом поле».

Механизм действия антител на ЦНС — это сложный процесс, включающий несколько аспектов. Антитела к нейромедиаторам способны проникать через гематоэнцефалический барьер в ЦНС в количестве достаточном для изменения функциональной активности нервной системы. Это подтверждается результатами, полученными на других экспериментальных моделях, в которых была показана возможность изменения содержания нейромедиаторов и их метаболитов в структурах мозга животных и лигандсвязывающей активности рецепторов нейромедиаторов при разных способах введения антител (активная иммунизация, внутрибрюшинное введение) [33]. Ранее нами была показана возможность восстановления антителами к глутамату содержания нейромедиаторов глутамата, ГАМК и дофамина в гиппокампе крыс, подвергнутых стрессорному воздействию [8]. Исследования методом микродиализа показали, что иммунизация крыс конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином изменяет в дорсальном гиппокампе профиль содержания глутамата и ГАМК в динамике стрессорного воздействия и в постстрессорном периоде [3]. На основании вышеизложенного, можно предположить, что действие антител к глутамату при их интраназальном введении на содержание глицина и таурина в гиппокампе при стрессорном воздействии опосредовано через глутамат- и ГАМК-ергические системы. В опытах на грызунах с фенциклидин-индуцированным поведением был установлен модулирующий эффект глицина на NMDA рецепторы [36]. С помощью электрофизиологической и рецептор-связывающей техники на срезах префронтальной коры

крыс было обнаружено прямое взаимодействие таурина с глутаматными рецепторами [34]. Также было показано, что таурин модулирует синаптическую передачу посредством активации глициновых и ГАМК-А рецепторов [35].

Таким образом, на основании результатов данного и предыдущих исследований, можно предположить, что антитела к глутамату выступают как эндогенные биорегуляторы и предупреждают развитие стресс-реакций.

References

1. Raevskiy K.S., Georgiev V.P. *Mediator amino acids*. Medicine. Moscow. 1986 (in Russian)
2. Sudakov V.K. Individuality of emotional stress. *Zh. Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 2: 4-12. (in Russian)
3. Umryukhin A.E. Neurotransmitter hippocampal mechanisms of stress behavior and avoidance reactions. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013; 1. Elektronnyy variant. (in Russian)
4. Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry*. 2002; 51(10): 775.
5. Reznicev LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases of extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur. J. Neurosci*. 2007; 25(10): 3109-14.
6. Shao Y., Yan G., Xuan Y., Peng H., Huang QJ, Wu R., Xu H. Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. *Behav. Brain Res*. 2015; 282(1): 201-8.
7. Knox D., Perrine SA, George SA, Galloway MP, Liberzon I. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentration in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci. Lett*. 2010; 480(1): 16-20.
8. Vetrile L.V., Zakharova I.A., Kudrin V.S., Klodt P.M. Neuromodulating influence of antibodies to glutamate in the behavioral response and the level of neurotransmitters in the central nervous system in rats during immobilization stress. *Patogenez*. 2012; 10(3): 3940. (in Russian)
9. Umryukhin A.E., Chekmareva N.Yu., Vetrile L.A., Zakharova I.A. Emotsionalny Stress on the background of immunization with conjugates neurotransmitter — BSA. *Patogenez*. 2014; 12(3): 68-9. (in Russian)
10. Kazi Al, Oomen A. Chronic noise stress-induced alterations of glutamate and gamma-aminobutyric acid and their metabolism in the rat brain. *Noise Health*. 2014; 16(73): 343-9.
11. Hasler G., van der Veen J.W., Grillon C., Shen J. Effect of acute psychological stress on prefrontal GABA concentration determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Am.J.Psychiatry*. 2010; 167(10): 1226-31.
12. Garaeva OI. Sulfur containing amino acids as markers of stress state. *Buletinul ASM. Stiintele vetii*. 2011; 3: 315.
13. Meerson F.Z. Patogenez And Prejudice stress and ischemic heart damage. Moscow. Meditsina. 1984. (in Russian)
14. Umryukhin A.E., Chekmareva N.Yu., Sotnikov S.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A. Micro dialysis study content of glutamate and GABA in the dorsal hippocampus of rats im-

munized with conjugate glutamate-bovine serum albumin. *Neurologicheskiy vestnik*. 2013; 45(1): 27-33. (in Russian)

15. De Groote L, Linthorst AC. Exposure to novelty and forced swimming evoke stressor-dependent changes in extracellular GABA in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2007; 148: 794-805.

16. Chang L, Cloak CC, Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (suppl 3): 7-14.

17. Khukho F. *Neurochemistry. Fundamentals and principles*. Moskva. Mir. 1990.

18. Dambinova S.A., Kamenskaya M.A. Molecular mechanisms of momentum transfer in the membranes of neurons. Ion channels. *Neurochemistry*. Redaktsiya I.P. Ashmarina i P.V. Strukalova. Moskva. Izd. Institut biomeditsinskoy khimii RAMN. 1996: 246-98. (in Russian)

19. Savchenko V.N., Nikolenko E.Ya., Kratenko A.S., Pilipenko N.O. Stress-protective effect of glycine in experimental immobilization. *Problemi bespereryvnoy medichnoy osviti ta nauki*. 2014; 1: 68-71. 9. (in Russian)

20. Oshchepkova O.M., Seminskiy I.Zh., Malyshev V.V. Effect of glycine analogs on stress response mechanisms. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2003; 39 (4): 11-6. (in Russian)

21. Fushun Wang, Cheng Xiao, Jiang Hong Ye J. Taurine activates excitatory non-synaptic glycine receptors on dopamine neurons in ventral tegmental area of young rats *J. of Physiol*. 2005; 565(2): 503.

22. Saransaari P, Oja SS. Taurine and neural cell damage. *Amino Acids*. 2000; 19(3-4):509-26.

23. Chen WQ, Jin H, Nguyen M, Carr J, Lee YJ, Hsu CC, Faiman MD, Schloss JV, Wu JY. Role of taurine in regulation of intracellular calcium level and neuroprotective function in cultured neurons. *J Neurosci Res*. 2001; 66(4):612-9.

24. Del Olmo N, Galarreta M, Bustamante J, Martin Del Rio R, Solis JM. Taurine-induced synaptic potentiation: role of calcium and interaction with LTP. *Neuropharmacology*. 2000; 39(1):40-54.

25. Nguyen TT, Bhattarai JP, Park SJ, Han SK. Activation of glycine and extrasynaptic GABA(A) receptors by taurine on the substantia gelatinosa neurons of the trigeminal subnucleus caudalis. *Neural Plast*. 2013; 2013: 740581.

26. Danielyan M.A., Sarkisyan Dzh.S., Chavushyan E.A., Savayan A.A., Nazaryan O.A., Melkonyan N.N. Electrophysiological study of the effect of acute stress and the protector influence of taurine on activity of neurons in the

amygdala after acute immobilization stress. *Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA*. 2015; 55 (1): 54-63. (in Russian)

27. Evseev V.A., Vetrile L.A., Smirnova V.S., Grafova V.N., Zakharova I.A., Trekova N.A., Kukushkin M.L. Autoantibodies to glutamate, GABA, norepinephrine in the mechanisms of neuropathic pain. *Byul. eksper. biol. i med.* 2008;145 (5): 521-24. (in Russian)

28. Vetrile L.A., Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu. Autoantibodies to neurotransmitters serotonin, dopamine, GABA and glutamate in the in the dynamics development of chronic epileptization Mice C57Bl/6 brain. *Patogenez*. 2010; 8 (1):33-4. (in Russian)

29. Vetrile L.A., Umryukhin E.A., Kravtsov A.N., Sotnikov S.V., Zakharova I.N. Autoantibodies to neurotransmitters at psycho-emotional stress syndrome. *Patogenez*. 2008; 6(2): 38. (in Russian)

30. Pshennikova M.G., Bondarenko N.A., Shimkovich M.V. Nitrogen nitric oxide as a factor genetically determined resistance to the stressor damage and adaptive protection. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2001; 132 (11): 510. (in Russian)

31. Borodkina L.E., Kudrin V.S., Klodt P.M., Narkevich V.B., Tyurenkov I.N. Phenibut Influence on content of monoamines and their metabolites, as well as amino acid neurotransmitter in rat brain structures *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009; 72(1): 60-3. (in Russian)

32. Trekova N.A., Vetrile L.A. Effect of systemic administration of antibodies to glutamate on mice C57Bl/6 and BALB/C behavior indicators. *Zhurnal Vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2004; 54(3): 405-9. (in Russian)

33. Evseev V.A. *The antibodies to neurotransmitters in mechanisms neuroimmunopatology*. M. Izdatel'stvo RAMN. 2007. (in Russian)

34. Chan CY, Sun HS, Shas SM, Agjvic MS, Ho I, Friedman E et al. Direct interaction of taurine with the NMDA glutamate receptor subtype via multiple mechanisms. *Eur. J. Pharmacol*. 2014; 728(5): 167-75.

35. Wu J., Kohno T., Georgiev SK, Ikoma M., Ishii H., Petrenco AB, Baba H. Taurine activates glycine and gamma-aminobutyric acid A receptors in rat substantia gelatinosa neurons. *Neuroreport*. 2008; 19(3): 333-7.

36. Linn GS., O'Keefe RT., Lifshitz K., Schrorder C., Javitt DC. Behavioral effects of orally administered glycine in socially housed monkeys chronically treated with phencyclidine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 192(1): 27-38.

Поступила 15.02.15

Сведения об авторах:

Захарова Ирина Александровна, к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП»

Кудрин Владимир Сергеевич, к.м.н. зав. лаб. нейрохимической фармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»