DOI: https://doi.org/10.17816/PED12635-42

ДЕЙСТВИЕ ОСТРОГО ПСИХИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ОБМЕН МОНОАМИНОВ В МЕЗОКОРТИКАЛЬНОЙ И НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

© Е.Р. Бычков [1], И.В. Карпова [1], С.Г. Цикунов [1], Д.В. Крицкая [1], А.А. Лебедев [1], И.Ю. Тиссен [1], С.С. Пюрвеев [1, 2], П.Д. Шабанов [1]

[1] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., Крицкая Д.В., Лебедев А.А., Тиссен И.Ю., Пюрвеев С.С., Шабанов П.Д. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 35–42. https://doi.org/10.17816/PED12635-42

Поступила: 08.10.2021 Одобрена: 22.11.2021 Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. Мезокортикальная и нигростриатная дофаминергические системы высокочувствительны к стрессорным психогенным воздействиям. Одна из наиболее адекватных моделей острого психогенного стресса у животных — это ситуация гибели партнера при предъявлении хищника.

Цель исследования — изучить динамику уровня дофамина (ДА), серотонина и их метаболитов: диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот — в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки у крыс на 3, 7 и 14-й дни после острого психогенного воздействия ситуации гибели партнера при предъявлении хищника.

Материалы и методы. В работе было использовано 28 крыс-самцов линии Вистар. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Крыс помещали в террариум к тигровому питону. Одно животное погибало в результате пищевых потребностей питона, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. Определение уровня моноаминов в структурах мозга проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. Обнаружены изменения уровня моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки на 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. В вентральной области покрышки на 7-й день отмечалось повышение индекса ДОФУК/ДА и уровня метаболита серотонина 5-ГИУК, что отражает возрастание активности дофамин- и серотонинергической систем. В префронтальной коре на 14-й день содержание ДОФУК и показатель ДОФУК/ДА снижались. Уровень 5-ГИУК и индекс 5-ГИУК/5-ГТ в префронтальной коре так же значительно снижались.

Заключение. Изменения обмена моноаминов развиваются постепенно после предъявления хищника, в вентральной области покрышки отмечается повышение активности дофаминовой и серотониновой систем на 7-й день после предъявления хищника, а на 14-й день снижение их активности в стриатуме и префронтальной коре, отражая развитие депрессивноподобных состояний и посттравматического стрессорного расстройства.

Ключевые слова: психогенный стресс; хищник; дофамин; серотонин; мезокортикальная система; стриатум.

THE EFFECT OF ACUTE MENTAL STRESS ON THE EXCHANGE OF MONOAMINES IN THE MESOCORTICAL AND NIGROSTRIATAL SYSTEMS OF THE RAT BRAIN

© Eugenii R. Bychkov [1], Inessa V. Karpova [1], Sergey G. Tsikunov [1], Darya V. Krytskaya [1], Andrei A. Lebedev [1], Ilya Yu. Tissen [1], Sarng S. Pyurveev [1, 2], Petr D. Shabanov [1]

[1] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, Krytskaya DV, Lebedev AA, Tissen IYu, Pyurveev SS, Shabanov PD. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):35-42. https://doi.org/10.17816/PED12635-42

Received: 08.10.2021 Revised: 22.11.2021 Accepted: 29.12.2021

Background. Mesocortical and nigrostriatal dopaminergic systems are highly sensitive to stressful events. One of the most adequate models of acute psychogenic stress in animals is the death of a partner upon presentation of a predator.

Aim. To study the content of dopamine (DA), serotonin and their metabolites: dioxyphenylacetic (DOPAC), homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA) acids in the prefrontal cortex, striatum, and ventral tegmental area in rats on days 3, 7, and 14 after the acute psychogenic stress of the death of a partner upon presentation of a predator.

Materials and methods. 28 male Wistar rats were studied. Acute single psychotraumatic situation was used. A group of rats was placed in a tiger python terrarium. One animal died as a result of its nutritional needs, the rest of the rats experienced the death of a partner. The content of monoamines in the brain structures was carried out by high performance liquid chromatography with electrochemical detection.

Results. Changes in the content of monoamines in the prefrontal cortex, striatum, and ventral tegmental area were found on the 7 and 14 days after the presentation of the predator. In the ventral tegmental area on the 7 day, there was an increase in the DOPAC/DA ratio and an increase in the serotonin metabolite 5-HIAA, which reflects an increase in the activity of dopamine and serotonin. In the prefrontal cortex on the 14 day, the DOPAC content and the DOPAC/DA index decreased. The 5-HIAA content in the prefrontal cortex and the 5-HIAA/5-HT value also significantly decreased.

Conclusions. Changes in the metabolism of monoamines after presentation of a predator develop gradually: increase of the dopamine and serotonin activity in the ventral tegmental area was noted on the 7 day after presentation of the predator, decrease in their activity in the striatum and prefrontal cortex only on the 14 day, reflecting the development of depressive states and post-traumatic stress disorder.

Keywords: psychogenic stress; predator; dopamine; serotonin; mesocortical system; striatum.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изучение последствий влияния экстремальных факторов среды на организм представляет важное медико-биологическое значение [4]. Стрессорные факторы вызывают мобилизацию систем организма, что сопровождается выбросом адреналина, норадреналина и кортикостероидов из надпочечников. Стрессорный ответ наблюдается при воздействии средовых факторов (стрессоров), которые могут вызывать как протекторное, так и повреждающее действие, что проявляется сдвигом различных систем и показателей, в том числе обмена моноаминов головного мозга [11]. Реактивность к действию стрессоров, как было показано, связана с активностью дофаминергической, норадренергической и серотонинергической системами мозга [2]. К образованиям головного мозга, высоко чувствительным к стрессорным воздействиям, относят структуры мезокортикальной дофаминергической системы, префронтальную кору и вентральную область покрышки, а также стриатум, относящийся к нигростриатной дофаминергической системе [13]. Одна из наиболее адекватных моделей острого психогенного воздействия у животных — это ситуация гибели партнера при предъявлении хищника [3]. Несмотря на ряд публикаций по анализу последствий острого психического стресса для функционирования нейрохимических систем центральной нервной системы, ощущается явный дефицит исследований динамики изменений содержания и обмена моноаминов в стресс-реактивных дофаминергических структурах головного мозга. В связи с этим представляло интерес проведение сравнительного исследования развития во времени эффектов острого психического стресса на содержание и обмен моноаминов в структурах мезокортикальной и нигростриарной дофаминергических систем мозга.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ содержания дофамина, серотонина и их метаболитов в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки у крыс на 3, 7 и 14-й дни после острого психогенного воздействия ситуации гибели партнера при предъявлении хищника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе было использовано 28 крыс-самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в четырех стандартных клетках группами по 7 особей при свободном доступе к воде и пище при искусственном 12-часовом освещении 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в соответствии с Женевской конвенцией International guiding principles for biomedical research involving animals (Geneva, 1990), Хельсинкской декларацией 2000 г. и протоколом GLP о гуманном отношении к животным (Директива Европейского сообщества № 2010/63/ЕС) с разрешения этического комитета Института экспериментальной медицины. Эксперимент начинали не ранее, чем через 3 нед. после поступления крыс из питомника.

Крысы, содержавшиеся в 1-й клетке, не подвергались стрессорному воздействию и служили контролем ($n = 7$). К животным, содержавшимся в трех клетках ($n = 21$) применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Для этого всех крыс одновременно помещали в террариум (1,2 × 0,7 × 1 м) к тигровому питону. После того как одно животное погибало в результате удовлетворения его пищевых потребностей, остальных крыс забирали из террариума и случайным образом распределяли по трем жилым клеткам [3]. На 3 ($n = 6$), 7 ($n = 7$) и 14-й ($n = 7$) день после предъявления хищника крыс декапитировали. Эвтаназию контрольных животных выполняли аналогичным образом. Из коронарных срезов головного мозга на льду выделяли префронтальную кору, стриатум и вентральную область покрышки. Образцы мозга крыс замораживали и хранили до хроматографического анализа при температуре –80 °C. Образцы мозга гомогенизировали в 0,1 н. растворе HCl и центрифугировали при 14 000 g в течение 15 мин. Содержание дофамина (ДА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина (5-ГТ) и гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

с электрохимической детекцией на хроматографической системе Beckman Coulter с амперометрическим детектором LC-4C (BAS). На аналитическую колонку Phenomenex (4,6 × 250,0 мм) с сорбентом SphereClone ODS(2) наносили 20 мкл супернатанта образца мозга. Содержание моноаминов и их метаболитов проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитрат-фосфатного буфера, 0,7 мМ октансульфоновой кислоты, 0,5 мМ EDTA и 8 % ацетонитрила (pH 3,0). Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга выражали в нг/мг ткани.

Полученные данные анализировали с использованием пакета статистических программ GraphPad PRISM 6.0. Различия в показателях обмена моноаминов в структурах мозга оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящих исследованиях анализировали содержание ДА, 5-ГТ и их метаболитов (ДОФУК, ГВК и 5-ГИУК) в структурах мозга на 3, 7 и 14-й дни после предъявления хищника методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. У крыс в префронтальной коре достоверные изменения наблюдались только на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных (интактных) животных (рис. 1, 2). В первые 2 нед. после предъявления хищника достоверных различий отмечено не было.

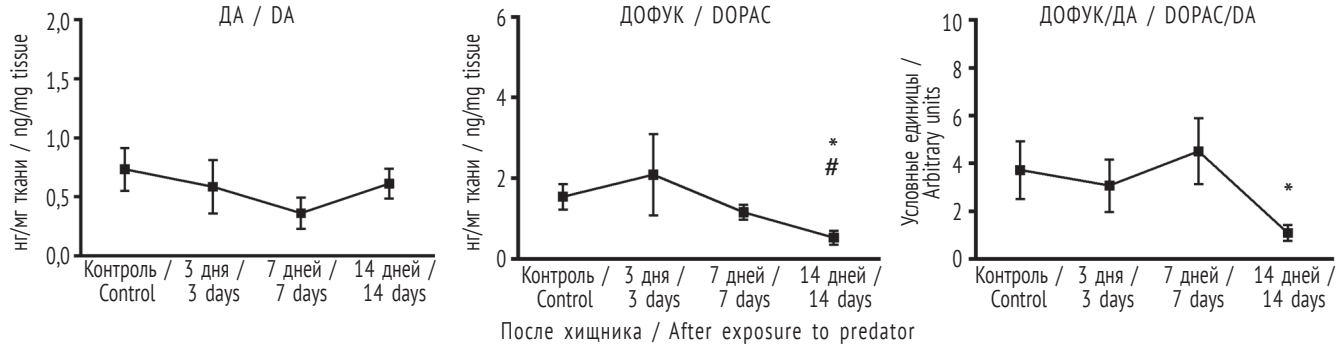

Рис. 1. Содержание дофамина (ДА) и его метаболита — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в префронтальной коре мозга крыс на 3, 7 и 14-й дни после предъявления хищника. *$p < 0{,}05$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой; #$p < 0{,}05$ — показатель достоверно отличается между группами крыс 7-го и 14-го дня после стрессорного воздействия

Fig. 1. Content of dopamine (DA) and its metabolite DOPAC in the prefrontal cortex rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. *$p < 0.05$ – significantly different from control group; #$p < 0.05$ – parameter is significantly different between rats on 7 and 14 days after stress

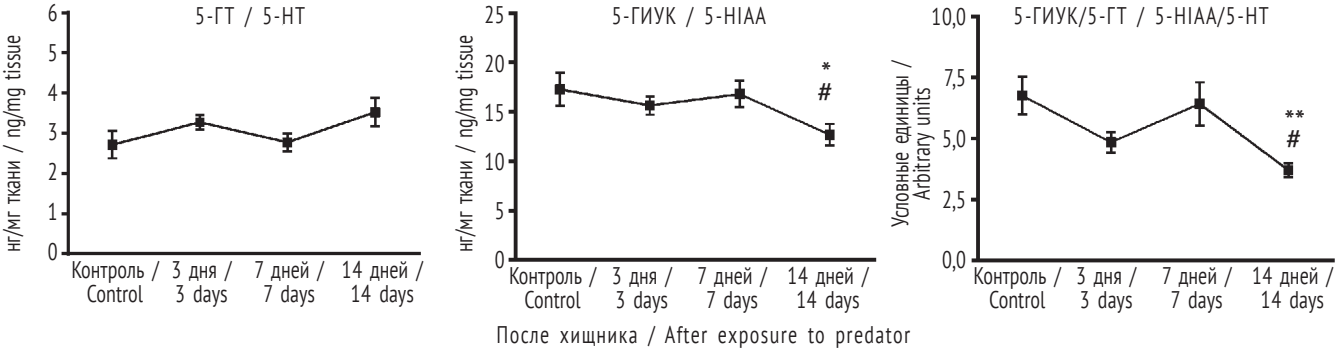

Рис. 2. Содержание серотонина (5-ГТ) и его метаболита — гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в префронтальной коре мозга крыс на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. *$p < 0{,}05$, **$p < 0{,}01$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой; #$p < 0{,}05$ — показатель достоверно отличается между группами крыс 7-го и 14-го дня после стрессорного воздействия

Fig. 2. Content of serotonin (5-HT) and its metabolite 5-HIAA in the prefrontal cortex rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. *$p < 0.05$, **$p < 0.01$ – significantly different from control group; #$p < 0.05$ – parameter is significantly different between rats on 7 and 14 days after stress

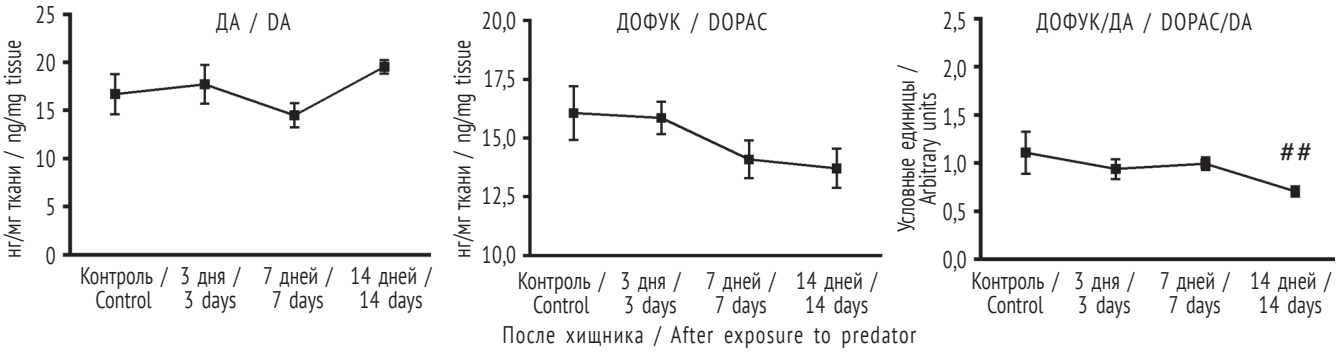

Рис. 3. Содержание дофамина (ДА) и его метаболита — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в стриатуме головного мозга крыс на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. ##p < 0,01 — показатель достоверно отличается между группами крыс 7-го и 14-го дня после стрессорного воздействия

Fig. 3. Content of dopamine and its metabolite DOPAC in the striatum rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. ##p < 0.01 – parameter is significantly different between rats on 7 and 14 days after stress

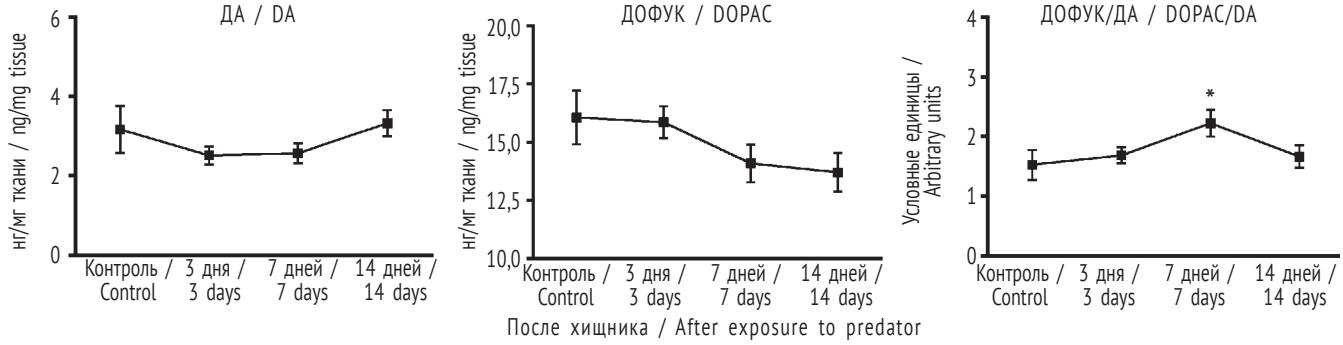

Рис. 4. Содержание дофамина (ДА) и его метаболита — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в вентральной области покрышки среднего мозга крыс на 3, 7 и 14-й дни после предъявления хищника. *p < 0,05 — отличия от показателя, измеренного у интактных крыс

Fig. 4. Content of dopamine (DA) and its metabolite DOPAC in the ventral tegmental area rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. *p < 0.05 – significantly different from control group

Содержание ДОФУК на 14-й день после предъявления хищника снижалось с $1,54 \pm 0,31$ до $0,52 \pm 0,18$ нг/мг ткани ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс. При этом содержание ДОФУК в префронтальной коре на 14-й день после предъявления хищника было достоверно ниже по сравнению с показателями, измеренными через 7 дней после стрессорного воздействия ($p < 0,05$). Показатель ДОФУК/ДА также снижался только на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных животных — с $3,73 \pm 1,21$ до $1,10 \pm 0,33$ ($p < 0,05$) (рис. 1). Содержание 5-ГИУК снижалось с $17,29 \pm 1,68$ до $12,70 \pm 1,08$ нг/мг ткани ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс. При этом содержание 5-ГИУК в префронтальной коре на 14-й день после предъявления хищника было достоверно ниже по сравнению с показателями, измеренными через 7 дней после стрессорного воздействия ($p < 0,05$). Показатель 5-ГИУК/5-ГТ также снижался на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных (интактных) животных — с $6,75 \pm 0,77$ до $3,70 \pm 0,28$ ($p < 0,01$) (рис. 2). При этом отношение содержания 5-ГИУК/5-ГТ в префронтальной коре на 14-й день после предъявления хищника было достоверно ниже по сравнению с показателями, измеренными через 7 дней после стрессорного воздействия ($p < 0,05$).

У крыс в стриатуме достоверные изменения наблюдались только на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой интактных животных. В первые 2 нед. после предъявления хищника достоверных различий отмечено не было. Соотношение ДОФУК/ДА снижалось с $1,11 \pm 0,22$ до $0,71 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями, измеренными через 7 дней после стрессорного воздействия (рис. 3).

У крыс в вентральной области покрышки достоверные изменения наблюдались на 7-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных животных (рис. 4, 5). В первую не-

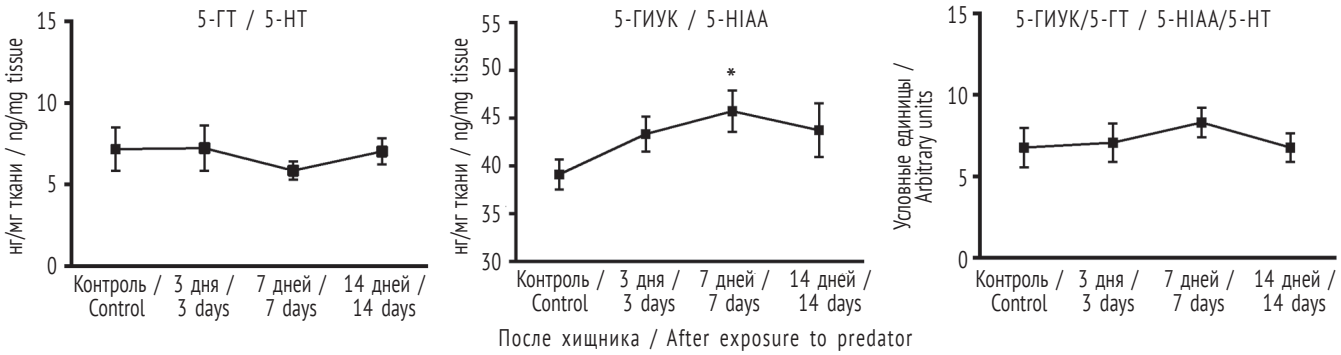

Рис. 5. Содержание серотонина (5-ГТ) и его метаболита — гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в вентральной области покрышки среднего мозга крыс на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. *$p < 0,05$ — отличия от показателя, измеренного у интактных крыс

Fig. 5. Content of serotonin and its metabolite 5-HIAA in the ventral tegmental area rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. *$p < 0.05$ – significantly different from control group

делю после предъявления хищника достоверных различий отмечено не было, как и не наблюдалось различий на 14-й день после стрессорного воздействия. Отношение ДОФУК/ДА на 7-й день после предъявления хищника повышалось с $1,52 \pm 0,25$ до $2,22 \pm 0,22$ ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс (рис. 4). Содержание 5-ГИУК на 7-й день после предъявления хищника повышалось с $39,1 \pm 1,6$ до $45,7 \pm 2,2$ нг/мг ткани ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс (рис. 5).

Содержание ГВК в исследованных структурах мозга у контрольных крыс и животных на 3, 7 и 14-й дни после острого стрессорного воздействия не различалось. Не было обнаружено достоверных различий по соотношению ГВК/ДА.

Таким образом, в настоящей работе показаны изменения содержания моноаминов и их метаболитов в мезокортикальной (вентральная область покрышки, префронтальная кора) и нигростриатной (стриатум) дофаминергических системах головного мозга лишь на 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. Это доказывает, что указанные изменения после острого стресса развиваются постепенно. В вентральной области покрышки постстрессорные изменения наблюдались на 7-й день, а в стриатуме и префронтальной коре на 14-й день после стрессорного воздействия. Таким образом, стрессорное воздействие раньше сказывается на состоянии моноаминергических систем в области ствола мозга, где локализованы тела соответствующих нейронов. Обнаруженное возрастание соотношения ДОФУК/ДА и повышение содержания метаболита серотонина 5-ГИУК в вентральной области покрышки отражает повышение активности дофамин- и серотонинергической систем. В противоположность этому, у крыс, перенесших стрессорное воздействие, показатели обмена ДА в префронтальной коре и стриатуме снижались. Кроме того, в префронтальной коре также значительно уменьшались показатели обмена 5-ГТ (содержание 5-ГИУК и соотношение 5-ГИУК/5-ГТ). Таким образом, изменения активности моноаминергических систем в области ствола мозга и в структурах переднего мозга были противоположными: в вентральной области покрышки она возрастала, а в стриатуме и префронтальной коре — снижалась.

Реакции дофаминергической системы мозга вызывают интерес, прежде всего, в связи с ее участием в генезе психопатологических состояний человека, которые, как известно, усугубляются после действия стресса. Мезокортикальные и мезолимбические дофаминовые пути, которые идут из вентральной области покрышки в конечный мозг, участвуют в механизмах памяти и эмоций. Дофаминергические клетки черной субстанции так же проецируются в стриатум и образуют нигростриатную систему, которая участвует в организации двигательных реакций. Согласно данным литературы, мезокортикальная дофаминергическая система более чувствительна к стрессу, чем нигростриатная система [5]. Результаты наших экспериментов уточняют эти данные, показывая, что пик отсроченных изменений в области среднего мозга, вызванных стрессом, приходится на более ранний период эксперимента (7 дней), чем в структурах переднего мозга (14 дней). В условиях стресса ограничения пространства за начальным увеличением высвобождения мезолимбического дофамина наблюдалось его снижение, что позволяет предположить, что повторное воздействие одного и того же стрессора приводит к торможению, а не к активации дофаминергических нейронов [9].

Мыши с нокаутом гена транспортера дофамина (DAT), у которых наблюдался высокий уровень внеклеточного дофамина, оказались весьма реактивны в ответ на стресс новизны по сравнению с интактными животными [15]. Поскольку ДОФУК образуется под влиянием моноаминоксидазы — фермента, локализованного внутриклеточно, количество данного метаболита может свидетельствовать об интенсивности обратного захвата ДА. Поэтому можно предположить, что обнаруженные нами постстрессорные изменения обмена ДА связаны с изменением активности DAT. Показано, что социальные поражения в тесте «чужак – резидент» у самцов крыс приводят к снижению DAT в стриатуме [9], что согласуется с нашими результатами о снижении соотношения ДОФУК/ДА на 14-й день после стрессорного воздействия. По данным литературы, при стрессе изменяется не только обмен ДА, но и состояние рецепторов к данному медиатору. В модели психосоциального стресса у землероек увеличивалось число D1-рецепторов в стриатуме и префронтальной коре [12]. Приведенные выше изменения DAT и дофаминовых рецепторов указывают на нарушение высвобождения ДА, вызванное стрессорными воздействиями. Снижение высвобождения ДА, в свою очередь, может быть также причиной агедонии и снижения мотивации при депрессии [14]. Полученные в настоящей работе данные также во многом согласуются с данными содержания и обмена моноаминов после острого психического стрессорного воздействия, в частности, электрокожной стимуляции у крыс. Показано, что у стрессированных крыс ресинтез ДА опережал его выброс [1]. Возможно, именно это обеспечивало отсроченные во времени эффекты, наблюдаемые в настоящей работе на 14-й день после стрессорного воздействия в структурах нигростриатной и мезокортикальной системах мозга крыс.

Известно, что изменения в серотонинергических нейронах лежит в основе депрессивных заболеваний. Наиболее широко используемые антидепрессанты служат ингибиторами обратного захвата 5-ГТ и повышают его внеклеточный уровень [6]. Эффект от действия этих препаратов достигается лишь через 7–14 дней в соответствии с отсроченными изменениями обмена 5-ГТ в наших исследованиях. Известно, что 5-ГТ регулирует настроение, а его рецепторы становятся мишенями для ряда психотропных препаратов [6]. У макак-резусов с короткой последовательностью аллеля транспортера обратного захвата серотонина отмечается низкая концентрация 5-ГИУК в спинномозговой жидкости. Это согласуется с утверждением, что низкий уровень 5-ГТ в мозге, соответствующий снижению активности серотонинергической системы, отрицательно влияет на эмоциональность. При этом у людей с высоким уровнем экспрессии фермента распада 5-ГТ моноаминоксидазы-А (МАО-А) с меньшей вероятностью могут развиваться посттравматические стрессорные расстройства [7]. По данным литературы, стрессорное воздействие повышает концентрацию 5-ГТ и его метаболитов в ряде областей мозга. При этом стресс вызывает изменения в тех областях мозга, которые служат мишенями и для серотонинергических нейронов. Стресс ограничения пространства вызывал увеличение обмена 5-ГТ и снижал активность 5-HT1A-рецепторов в гиппокампе у крыс, что авторы данной работы объясняют стресс-зависимым повышением уровня глюкокортикоидов, регулирующих транскрипцию многих генов [8]. Повторное принудительное плавание вызывало увеличение содержания 5-ГТ в стриатуме у крыс [10]. Однако согласно нашим данным, отсроченные последствия стрессорного воздействия на серотонинергическую систему стриатума заключаются в изменении концентрации не самого медиатора, а его метаболита — 5-ГИУК, что может быть связано с повышением активности серотонинового транспортера. Данное предположение нуждается в прямой экспериментальной проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе обнаружены изменения содержания моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки головного мозга на 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. На 3-й день после стрессорного воздействия достоверных изменений показателей обмена исследуемых медиаторов обнаружено не было. Это доказывает, что изменения состояния моноаминергических систем после предъявления хищника развиваются постепенно, отражая отсроченное развитие депрессивноподобного состояния.

В вентральной области покрышки отмечалось повышение активности систем ДА и 5-ГТ на 7-й день после стрессорного воздействия. В стриатуме и префронтальной коре наблюдались противоположные и более поздние изменения — снижение активности систем ДА и 5-ГТ на 14-й день после предъявления хищника. Можно предположить, что воздействие острого стресса предъявления хищника на состояние моноаминергических систем связано с протеканием начальной адаптивной реакции, характеризующейся активацией структур ствола головного мозга, и последующей дезадаптацией —

снижением активности структур конечного мозга, отражающей развитие посттравматического стрессорного расстройства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перцов С.С., Судаков К.В., Коплик Е.В., и др. Влияние острого эмоционального стресса на содержание адреналина, норадреналина и дофамина в надпочечниках крыс Август и Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 6. С. 645–648.
2. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 4. С. 7–16.
3. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Клюева Н.Н., и др. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 4. С. 32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 65–74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
5. Abercrombie E.D., Keefe K.A., DiFrischia D.S., et al. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex // J Neurochem. 1989. Vol. 52. P. 1655–1658. DOI: 10.1111/j.1471–4159.1989.tb09224.x
6. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors // J Psychopharmacol. 2017. Vol. 31, No. 9. P. 1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
7. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. 2003. Vol. 301. P. 386–389. DOI: 10.1126/science.1083968
8. Datson N.A., van der Perk J., de Kloet E.R., et al. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression // Eur J Neurosci. 2001. Vol. 14. P. 675–689. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01685.x
9. Imperatoa A., Cabib S., Puglisi-Allegra S. Repeated stressful experiences differently affect the time-dependent responses of the mesolimbic dopamine system to the stressor // Brain Res. 1993. Vol. 60. P. 333–336. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91732-8
10. Kirby L.G., Lucki I. The effect of repeated exposure to forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the rat // Stress. 1998. Vol. 2. P. 251–263. DOI: 10.3109/10253899809167289
11. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. Dialog // Clinical Neurosci. 2006. Vol. 8, No. 4. P. 367–381. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen
12. Mijnster M.J., Isovich E., Fuchs E. Chronic psychosocial stress alters the density of dopamine D2-like binding sites // Soc Neurosci Abstr. 1998. Vol. 24. P. 277.
13. Mora F., Segovia G., Del Arco A., et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration // Brain Res. 2012 Vol. 1476. P. 71–85. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.12.049
14. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th Edition. Cambridge. Cambridge University Press. 2013.
15. Spielewoy C., Roubert C., Hamon M., et al. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice // Behav Pharmacol. 2000. Vol. 11. P. 279–290. DOI: 10.1097/00008877–200006000–00011

REFERENCES

1. Pertsov SS, Sudakov KV, Koplik EV, et al. Catecholamines in the adrenals of August and Wistar rats with acute emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1997;123(6):645–648. (In Russ.)
2. Pshennikova MG. Role of genetic peculiarities in resistance of the body to detrimental impacts and protective effects of adaptation. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2011;(4):7–16. (In Russ.)
3. Tsikunov SG, Pshenichnaya AG, Klyuyeva NN, et al. Vital stress causes long-term disorders of behavior and lipid metabolism in female rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;(4):32–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14432-41
4. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. The role of ghrelin in the control of emotional, exploratory, and motor behavior in experimental PTSD. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2018;(1):65–74. (In Russ.) DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
5. Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, et al. Differential effect of stress on *in vivo* dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex. *J Neurochem*. 1989;52:1655–1658. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09224.x
6. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9): 1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301:386–389. DOI: 10.1126/science.1083968

8. Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, et al. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci*. 2001;14:675–689. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01685.x
9. Imperatoa A, Cabib S, Puglisi-Allegra S. Repeated stressful experiences differently affect the time-dependent responses of the mesolimbic dopamine system to the stressor. *Brain Res*. 1993;60:333–336. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91732-8
10. Kirby LG, Lucki I. The effect of repeated exposure to forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the rat. *Stress*. 1998;2:251–263. DOI: 10.3109/10253899809167289
11. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. Dialog. *Clinical Neurosci*. 2006;8(4):367–381. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen
12. Mijnster MJ, Isovich E, Fuchs E. Chronic psychosocial stress alters the density of dopamine D2-like binding sites. *Soc Neurosci Abstr*. 1998;24:277.
13. Mora F, Segovia G, Del Arco A, et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res*. 2012;1476:71–85. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.12.049
14. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th Edition. Cambridge. Cambridge Univer Press. 2013.
15. Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, et al. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behav Pharmacol*. 2000;11:279–290. DOI: 10.1097/00008877-200006000-00011

◆ Информация об авторах

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bychkov@mail.ru

Инесса Владимировна Карпова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail:inessa.karpova@gmail.com

Сергей Георгиевич Цикунов — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7097-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

Дарья Владимировна Крицкая — аспирант физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https/orcid.org/0000-0002-6188-0318; e-mail: darya_uladzimirawna@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Илья Юрьевич Тиссен — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: iljatis@mail.ru.

Сарнг Саналович Пюрвеев — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pdshabanov@mail.ru

◆ Information about the authors

Eugenii R. Bychkov – MD, PhD, Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru

Inessa V. Karpova – PhD (Physiology), Senior Researcher, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inessa.karpova@gmail.com

Sergey G. Tsikunov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of Emotions, I.P. Pavlov Physiological Department. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7097-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

Darya V. Krytskaya – Postgraduate Student, I.P. Pavlov Physiological Department. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https/orcid.org/0000-0002-6188-0318; e-mail: darya_uladzimirawna@mail.ru

Andrei A. Lebedev – Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Ilya Yu. Tissen – PhD (Physiology), Senior Researcher, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iljatis@mail.ru

Sarng Sanalovich Pyurveev – Postgraduate Student (Pharmacology), Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Petr D. Shabanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the S.V. Anichkov Departmen of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru