

©Коллектив авторов

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

И.В. Карпова^{1}, В.В. Михеев², В.В. Марышева², Н.А. Курицына³, Е.Р. Бычков^{1,2}, П.Д. Шабанов^{1,2}*

¹Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; *эл. почта: inessa.karpova@gmail.com

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Опыты проведены на самцах белых беспородных мышей, содержащихся в группе и в условиях длительной социальной изоляции. Исследовано изменение активности моноаминергических систем левого и правого полушария головного мозга после острой гипоксии с гиперкапнией. Методом ВЭЖХ в коре больших полушарий, гиппокампе и стриатуме правой и левой сторон мозга определяли концентрации дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов – диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот. У контрольных мышей, содержащихся как в группе, так и в условиях социальной изоляции, обнаружена более высокая концентрация ДА в коре левого полушария. В других структурах мозга содержание моноаминов было симметричным. В коре больших полушарий мышей, содержащихся в группе, острая гипоксия с гиперкапнией приводила к правостороннему повышению уровня ДА и 5-ГТ. При этом концентрация ДОФУК снижалась в коре левого полушария. Под воздействием гипоксии с гиперкапнией у мышей, содержащихся в группе, происходило повышение уровня ДА в левом гиппокампе. В стриатуме содержание моноаминов и их метаболитов достоверно не изменялось. У животных, длительно содержащихся в условиях социальной изоляции, гипоксия с гиперкапнией не приводила к статистически значимым изменениям уровней моноаминов и их метаболитов. Сделан вывод о том, что предварительное содержание в условиях длительной социальной изоляции изменяет реакцию центральных моноаминергических систем на острую гипоксию с гиперкапнией.

Ключевые слова: гипоксия с гиперкапнией; социальная изоляция; моноамины; стриатум; гиппокамп; кора мозга

DOI: 10.18097/PBMC20186406511

ВВЕДЕНИЕ

Состояние моноаминергических систем после гипоксии считается одним из существенных показателей сохранности функций головного мозга [1]. У мышей линии BALB/c при гипоксии с гиперкапнией снижается содержание дофамина (ДА) в стриатуме и серотонина (5-ГТ) – в гиппокампе и коре больших полушарий головного мозга, а также падает уровень метаболитов дофамина и серотонина [2]. Вместе с тем, в аналогичных условиях у белых беспородных мышей снижение уровня дофамина было обнаружено только в левом гиппокампе, а количества его метаболита (диоксииндолуксусной кислоты) – только в левой коре, при этом в коре правого полушария содержание моноаминов даже возрастало [3]. Данные результаты позволили предположить, что изменения моноаминергических систем при гипоксии с гиперкапнией являются не пассивным изменением метаболизма, а частью рефлекторного ответа ЦНС на изменение газового состава крови.

Известно, что ДА и 5-ГТ играют важную роль в регуляции респираторных реакций [4, 5]. Вместе с тем, эти же системы активируются при стрессорном воздействии [6, 7]. Возникает вопрос, насколько специфичны асимметричные реакции моноаминергических систем на гипоксию

с гиперкапнией и отличаются ли они от общей реакции на стресс, вызванный помещением животных в неблагоприятные условия среды.

Целью нашей работы было сравнить изменение активности центральных моноаминергических систем после острой гипоксии с гиперкапнией у мышей, содержащихся в группе, и у животных, подвергнутых стрессу длительной социальной изоляции.

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на 30 половозрелых самцах белых беспородных мышей, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Все эксперименты на животных проводили в соответствии с Международными рекомендациями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (The European Convention, 1986). До начала экспериментов животные не менее 2-х недель содержались в стандартных условиях вивария: в общих клетках при свободном доступе к пище и воде. Все опыты были выполнены в один и тот же период времени – с 13.00 до 15.00. Перед началом экспериментов мыши были разделены на две группы: животные первой группы (17 мышей) до начала основного эксперимента содержались

* - адресат для переписки

в общих клетках по 8-9 особей, второй (13 мышей) – подвергались стрессу длительной социальной изоляции. Для этого животных сроком на 10-11 недель помещали в индивидуальные клетки 10×10×12 см [8]. Трижды в неделю (через 1-2 дня) в индивидуальные клетки добавляли свежий корм и заменяли воду в поилках. При этом еженедельно каждую мышь на 10-15 мин переносили в новую индивидуальную клетку. В течение этого времени в жилых клетках полностью заменяли подстилку и насыпали свежий корм. Затем каждое животное снова возвращали в свою домашнюю клетку. Таким образом, содержание в условиях социальной изоляции и временное изъятие из домашних клеток становилось для мышей этой группы привычной процедурой.

По истечении срока изоляции 6 мышей-изолянтов и 6 содержащихся в группе, подвергали острому гипоксическому и гиперкапническому воздействию.

Гипоксию с гиперкапнией моделировали, помещая мышей в индивидуальные стеклянные банки объёмом 200 мл с герметичными крышками [2]. После завинчивания крышки банки переворачивали вверх дном и, чтобы избежать подсоса воздуха, опускали в кювету с водой. Через 20 с после остановки дыхания животных декапитировали. Контрольных животных (7 изолянтов и 11 содержащихся в группе) не подвергали гипоксическому воздействию и декапитировали одновременно с “гипоксическими” мышами. Из правой и левой половины мозга на льду выделяли структуры головного мозга, взвешивали на торсионных весах и помещали в 0,01 М раствор соляной кислоты: стриатум – в 50 мкл, гиппокамп – в 100 мкл, кору больших полушарий – в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью прибора УЗДН-2Т (22 кГц, 4×30 с при 0°C), центрифугировали в течение 15 мин при 15000 g. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при -90°C. Концентрации ДА, 5-ГТ и их метаболитов – диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот – определяли методом обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией на хроматографе “Beckman Coulter” (США) [9]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex (250,0×4,6 мм) с сорбентом Sphere Clone 5 и ODS(2) и амперометрический детектор LC-4C BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза включала 5,5 мМ цитратно-фосфатный буфер с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ ЭДТА и 8% ацетонитрилом (pH 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы – около 20 мин.

Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием стандартного пакета программ GraphPad PRISM 6.0. Значения для каждого вещества в левых и правых структурах мозга обрабатывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа, рассматривая в качестве

факторов состав газовой среды (нормоксия или гипоксия с гиперкапнией) и условия содержания животных (в группе или в изоляции). Последующий анализ проводили по t-критерию Стьюдента, применяя парный критерий для сравнения соответствующих значений для левой и правой сторон мозга и непарный – для сравнения независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что максимальное время жизни в условиях нарастающей гипоксии с гиперкапнией у мышей, содержащихся в группе, составило 14,32±1,03 мин, а у животных, подвергнутых стрессу длительной социальной изоляции – 14,18±1,57 мин. Таким образом, среднее время жизни под воздействием гипоксии с гиперкапнией составило 14,25±0,93 мин и не зависело от группового или индивидуального содержания мышей.

Двухфакторный дисперсионный анализ выявил, что во всех исследованных структурах мозга для показателей дофаминергических систем был существенным фактор изоляции. В коре больших полушарий было обнаружено двустороннее влияние фактора изоляции на содержание ДОФУК (для левой коры $F_{(1;21)}=36,25$; $p<0,0001$, для правой – $F_{(1;18)}=29,14$; $p<0,0001$) и отношение ДОФУК/ДА (для левой коры $F_{(1;21)}=5,04$; $p=0,036$, для правой – $F_{(1;17)}=10,61$; $p=0,0046$). В гиппокампе достоверное влияние фактора изоляции на содержание ДОФУК проявлялось только с левой стороны ($F_{(1;11)}=10,19$; $p=0,008$), на правой стороне была выявлена аналогичная тенденция ($F_{(1;14)}=4,17$; $p=0,06$). В стриате фактор изоляции билатерально влиял на уровень ДА ($F_{(1;25)}=13,35$; $p=0,0012$ – в левом и $F_{(1;27)}=12,58$; $p=0,0014$ – в правом) и его экстраклеточного метаболита – ГВК ($F_{(1;26)}=5,88$; $p=0,023$ – в левом и $F_{(1;27)}=5,02$; $p=0,033$ – в правом).

Фактор гипоксии с гиперкапнией оказывал достоверное влияние только на содержание ДА в левом гиппокампе ($F_{(1;17)}=6,30$; $p=0,023$).

Взаимодействие факторов изоляции и гипоксии с гиперкапнией достоверно проявилось только в левом гиппокампе, однако, не по уровню ДА, а по содержанию его метаболита – ДОФУК ($F_{(1;11)}=5,18$; $p=0,043$). Выраженная тенденция к взаимодействию факторов также проявилась в левой коре в отношении ДОФУК/ДА ($F_{(1;21)}=4,03$; $p=0,058$).

Единственной структурой мозга, где проявлялась изменчивость серотонинергической системы, была кора больших полушарий. Для состояния серотонинергической системы был существенным только фактор изоляции, влияние которого сказывалось на содержании 5-ГИУК в правой коре ($F_{(1;22)}=7,27$; $p=0,013$). Аналогичное влияние на уровень 5-ГИУК в левой коре было статистически недостоверным ($F_{(1;22)}=3,041$; $p=0,095$). Также проявлялась выраженная тенденция к влиянию фактора изоляции на содержание 5-ГТ в правой коре ($F_{(1;21)}=3,29$; $p=0,084$).

У контрольных животных, содержащихся в группе, единственным выявленным случаем асимметрии было преобладание ДА в левой коре ($p<0,05$) (табл. 1). Данная асимметрия сохранялась у мышей, подвергнутых длительной социальной изоляции ($p<0,05$) (табл. 1). Других статистически значимых различий по содержанию моноаминов и их метаболитов в структурах правой и левой сторон мозга выявлено не было.

Под воздействием гипоксии с гиперкапнией у мышей, содержащихся в группе, в правой коре больших полушарий уровень 5-ГТ (табл. 2)

и ДА (табл. 1) повышался ($p<0,05$), в результате чего асимметрия по содержанию ДА, характерная для нормоксических животных, исчезала (табл. 1). В условиях гипоксии с гиперкапнией содержание ДОФУК (метаболита ДА) у “сгруппированных” мышей достоверно снижалось только в левом полушарии ($p<0,05$), в результате чего уменьшалось соотношение ДОФУК/ДА ($p<0,05$) (табл. 1). У мышей-изолянтов, подвергнутых гипоксии, данный показатель оставался высоким и достоверно не отличался от уровня контроля (табл. 1). Содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ) в коре

Таблица 1. Влияние острой гипоксии с гиперкапнией на уровень ДА, ДОФУК и ГВК в симметричных структурах головного мозга белых беспородных мышей, содержащихся в группе, и в условиях длительной социальной изоляции

Условия эксперимента		Контроль		Гипоксия с гиперкапнией	
Показатель	Условия содержания	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Стриатум					
ДА (нмоль/г ткани)	Группа	11,77±1,22	12,59±1,48	12,70±0,72 ^{&}	15,01±1,83 ^{&&}
	Изоляция	19,22±2,56	19,93±3,24	17,50±1,54 ^{&}	22,43±1,36 ^{&&}
ДОФУК (нмоль/г ткани)	Группа	1,01±0,40	4,24±0,46	4,10±0,28	4,14±0,39
	Изоляция	4,77±0,45	4,46±0,57	4,58±0,44	4,98±0,28
ГВК (нмоль/г ткани)	Группа	0,93±0,07 ^{&}	1,03±0,09	1,07±0,10	1,14±0,07
	Изоляция	1,30±0,17 ^{&}	1,24±0,12	1,23±0,10	1,39±0,11
Соотношение ДОФУК/ДА	Группа	0,36±0,02	0,36±0,05	0,32±0,03	0,29±0,03
	Изоляция	0,28±0,04	0,24±0,03	0,27±0,04	0,23±0,02
Соотношение ГВК/ДА	Группа	0,085±0,006	0,089±0,010	0,085±0,008	0,080±0,008
	Изоляция	0,068±0,004	0,068±0,007	0,073±0,008	0,065±0,009
Гиппокамп					
ДА (нмоль/г ткани)	Группа	0,295±0,040 [#]	0,429±0,039	0,688±0,158 [#]	0,531±0,061
	Изоляция	0,333±0,103	0,501±0,068	0,593±0,252	0,573±0,074
ДОФУК (нмоль/г ткани)	Группа	0,751±0,071	0,663±0,200	0,972±0,170 ^{&}	0,855±0,153
	Изоляция	0,612±0,252	0,338±0,108	0,147±0,042 ^{&}	0,190±0,000
Соотношение ДОФУК/ДА	Группа	3,99±1,04	1,82±0,57	1,53±0,39	1,79±0,45
	Изоляция	1,17±0,32	0,70±0,17	0,08±0,00	0,19±0,00
Кора больших полушарий					
ДА (нмоль/г ткани)	Группа	0,81±0,18 [*]	0,44±0,10 [*]	1,13±0,42	0,85±0,16 [#]
	Изоляция	1,32±0,18 [*]	0,76±0,25 [*]	1,45±0,50	0,87±0,14
ДОФУК (нмоль/г ткани)	Группа	0,59±0,05 ^{##, &&}	0,42±0,07 ^{&}	0,12±0,10 ^{##, &}	0,20±0,15 ^{&}
	Изоляция	1,55±0,26 ^{&&}	1,09±0,25 ^{&}	1,72±0,25 ^{&}	1,56±0,08 ^{&}
ГВК (нмоль/г ткани)	Группа	0,36±0,05	0,35±0,05	0,26±0,09	0,16±0,03
	Изоляция	0,21±0,05	0,20±0,07	0,16±0,05	0,18±0,02
Соотношение ДОФУК/ДА	Группа	1,05±0,37 [#]	1,01±0,22	0,10±0,08 ^{#, &}	0,40±0,34 ^{&}
	Изоляция	1,18±0,11	1,82±0,39	2,40±0,84 ^{&}	2,12±0,38 ^{&}
Соотношение ГВК/ДА	Группа	0,55±0,14	1,26±0,47	0,46±0,29	0,18±0,03
	Изоляция	0,20±0,07	0,95±0,65	0,10±0,03	0,23±0,03

Примечание. * – $p<0,05$ – достоверные различия между аналогичными показателями правой и левой стороны мозга; эффекты гипоксии: # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$ – достоверные отличия аналогичных показателей у мышей, подвергнутых гипоксии с гиперкапнией, от соответствующего контроля у животных, содержащихся в группе, и “изолянтов”; эффекты изоляции: & – $p<0,05$, && – $p<0,01$ – достоверные различия между аналогичными показателями у контрольных и “гипоксических” мышей, содержащихся в группе, и в условиях длительной социальной изоляции.

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ И МОНОАМИНЫ ПРИ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ

при гипоксии не изменялось ни у сгруппированных, ни у изолированных мышей (табл. 2). Соотношение 5-ГИУК/5-ГТ у изолянтов, в отличие от животных, содержащихся в группе, было асимметричным и преобладало справа ($p<0,01$) (табл. 2). При этом в правом полушарии под воздействием гипоксии с гиперкапнией снижалось соотношение 5-ГИУК/5-ГТ ($p<0,05$) независимо от условий содержания животных (табл. 2).

В левом гиппокампе “сгруппированных” мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, по сравнению с интактными животными, содержащимися в аналогичных условиях, уровень ДА оказывался выше ($p<0,05$). При этом гипоксия с гиперкапнией не оказывала влияния на концентрацию метаболитов ДА и показатели серотонинергической системы (табл. 1).

В стриатуме мышей, содержащихся в группе, острая гипоксия с гиперкапнией не влияла на уровень моноаминов и их метаболитов.

Между животными, содержащимися в группе, и в условиях длительной социальной изоляции, которых не подвергали гипоксии с гиперкапнией,

в коре и стриатуме были обнаружены статистически значимые различия. В коре у изолянтов уровни ДОФУК ($p<0,01$ – слева и $p<0,05$ – справа) (табл. 1) и 5-ГИУК ($p<0,05$ – билатерально) (табл. 2) оказывались выше, чем у мышей, содержащихся в группе. При этом содержание 5-ГТ в правой коре у изолянтов было выше, чем у “сгруппированных” мышей ($p<0,05$), а в левой – оставалось на том же уровне (табл. 2). В левом стриатуме у изолированных мышей содержание ГВК было выше, чем у “сгруппированных” ($p<0,05$). Социальная изоляция не оказывала значимого влияния на показатели моноаминергических систем гиппокампа.

У изолированных мышей под воздействием острой гипоксии с гиперкапнией содержание моноаминов и их метаболитов во всех исследованных структурах мозга не отличалось от контроля.

Важным результатом настоящего исследования был тот факт, что влияние длительной социальной изоляции на содержание и обмен моноаминов в мозге мышей оказалось более выраженным, чем эффекты гипоксии. Социальная изоляция

Таблица 2. Влияние острой гипоксии с гиперкапнией на уровень 5-ГТ и 5-ГИУК в симметричных структурах головного мозга белых беспородных мышей, содержащихся в группе, и в условиях длительной социальной изоляции

Условия эксперимента		Контроль		Гипоксия с гиперкапнией	
Показатель	Условия содержания	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Стриатум					
5-ГТ (нмоль/г ткани)	Группа	0,63±0,05	0,61±0,05	0,67±0,07	0,62±0,10
	Изоляция	0,71±0,05	0,71±0,09	0,72±0,06	0,72±0,06
5-ГИУК (нмоль/г ткани)	Группа	1,73±0,13	1,76±0,14	2,11±0,20	1,96±0,18
	Изоляция	1,96±0,12	1,59±0,26	1,98±0,34	1,80±0,29
Соотношение 5-ГИУК/5-ГТ	Группа	2,92±0,17	3,23±0,40	3,22±0,18	3,42±0,41
	Изоляция	2,79±0,18	2,24±0,31	2,63±0,30	2,52±0,36
Гиппокамп					
5-ГТ (нмоль/г ткани)	Группа	1,13±0,07	1,21±0,09	1,36±0,16	1,21±0,15
	Изоляция	1,16±0,11	1,13±0,12	1,07±0,08	1,08±0,05
5-ГИУК (нмоль/г ткани)	Группа	1,82±0,14	1,83±0,20	2,03±0,19	1,93±0,14
	Изоляция	2,05±0,23	2,15±0,24	1,88±0,11	1,89±0,17
Соотношение 5-ГИУК/5-ГТ	Группа	1,60±0,06	1,55±0,16	1,63±0,27	1,67±0,13
	Изоляция	1,77±0,15	1,90±0,08	1,81±0,14	1,74±0,14
Кора больших полушарий					
5-ГТ (нмоль/г ткани)	Группа	0,43±0,07	0,32±0,03 ^{#, &}	0,47±0,05	0,44±0,03 [#]
	Изоляция	0,51±0,06 ^{**}	0,45±0,06 ^{**} , &	0,46±0,04	0,48±0,04
5-ГИУК (нмоль/г ткани)	Группа	1,18±0,08 ^{&}	1,07±0,08 ^{&}	1,07±0,12	0,81±0,15
	Изоляция	1,41±0,05 ^{&}	1,38±0,11 ^{&}	1,20±0,11	1,24±0,12
Соотношение 5-ГИУК/5-ГТ	Группа	4,08±1,06	3,66±0,39 [#]	2,28±0,21	1,87±0,37 [#]
	Изоляция	3,06±0,48 ^{**}	3,20±0,18 ^{**} , [#]	2,65±0,23	2,59±0,16 [#]

Примечание. ** – $p<0,01$ – достоверные различия между аналогичными показателями правой и левой стороны мозга; влияние гипоксии: # – $p<0,05$ – достоверные отличия эффекта гипоксии с гиперкапнией от соответствующего контроля (правой или левой стороны мозга у контрольных мышей, содержащихся в группе, и в условиях длительной социальной изоляции); влияние изоляции: & – $p<0,05$ – достоверные различия между аналогичными показателями у мышей, содержащихся в группе, и в условиях длительной социальной изоляции.

вызывала изменения моноаминергических систем в коре и стриатуме, причём повышение уровней ДОФУК и 5-ГИУК в коре больших полушарий было билатеральным. Необходимо отметить, что уровень ДОФУК в коре больших полушарий у мышей-изолянтов был в 2,5 раза выше, чем у животных, содержащихся в группе. У мышей, содержащихся в группе, при гипоксии с гиперкапнией уровень ДОФУК в левой коре снижался, а у изолянтов – не менялся.

Изменения моноаминергических систем, происходящие под действием гипоксии с гиперкапнией, нельзя объяснить угнетением активности ферментов синтеза [10] или распада моноаминов [1, 10], как предлагали авторы более ранних работ. В пользу этого утверждения свидетельствуют обнаруженные нами различия между “гипоксическими” животными, содержащимися в группе, и “гипоксическими” изолянтами. Так, содержание ДОФУК в коре и ДА – в стриатуме у изолянтов, подвергнутых гипоксии, было выше, чем у “гипоксических” мышей, содержащихся в группе ($p < 0,05$). Вместе с тем, в левом гиппокампе у “гипоксических изолянтов” уровень ДА был ниже, чем при аналогичном воздействии у “сгруппированных” мышей ($p < 0,05$) (табл. 1).

Реакция серотонинергической системы на гипоксию с гиперкапнией у белых беспородных мышей была менее выраженной, чем у мышей линии BALB/c, исследованных нами ранее [2]. У мышей линии BALB/c показатели серотонинергической системы снижались во всех структурах мозга [2], у белых беспородных мышей, содержащихся в группе, было обнаружено только правостороннее повышение 5-ГТ в коре больших полушарий. У беспородных мышей, содержащиеся в условиях социальной изоляции, гипоксия с гиперкапнией вообще не вызвала достоверных изменений 5-ГТ и 5-ГИУК. Тем не менее, согласно литературным данным, при гипоксии происходит угнетение ферментов метаболизма [1, 10-13] и синтеза [10] моноаминов. Эти факты позволяют предположить, что межлинейные различия обусловлены различной устойчивостью соответствующих ферментных систем к гипоксическому и гиперкапническому воздействию.

Сопоставляя результаты воздействия стресса длительной социальной изоляции и гипоксии с гиперкапнией, можно заметить, что и одно, и другое воздействие вызывает значимое снижение 5-ГТ в коре правого полушария головного мозга. Можно предположить, что данное изменение является частью общей регуляторной реакции центральных моноаминергических систем на стресс. Однако у мышей линии BALB/c при действии гипоксии содержание 5-ГТ в коре снижалось билатерально [2], а при длительной социальной изоляции – не менялось [8].

Таким образом, в основе реакции моноаминергических систем на гипоксию с гиперкапнией лежат не пассивные метаболические, а регуляторные изменения.

Обсуждая результаты данной работы, нельзя обойти вниманием тот факт, что в последние годы

помещение лабораторных грызунов в атмосферу с повышенным парциальным давлением углекислого газа рассматривается как рутинная методика эвтаназии, альтернативная мгновенной декапитации [14-16]. Сами исследователи отмечают, что стрессогенное воздействие гиперкапнии даже на фоне социальной изоляции приводит к повышенной секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выраженным повреждениям ткани лёгких [16]. С этой точки зрения, посмертное определение содержания моноаминов после эвтаназии в атмосфере с избыточным содержанием двуокиси углерода нельзя считать безусловно валидным. Так, в работе Takahashi с соавт. [17] применение такого протокола привело к “неожиданному”, по выражению самих авторов, результату. Они обнаружили, что у мышей высокоагрессивных сублиний в передних отделах коры уровень 5-ГТ оказывался выше, чем у низкоагрессивных [17], в то время, как хорошо известно, что у грызунов во время и после агрессивного взаимодействия выброс 5-ГТ в префронтальной коре снижается [18]. Данное противоречие оказывается объяснимым, если принять во внимание, что гипоксия с гиперкапнией, по нашим данным, у одной линии мышей повышает содержание 5-ГТ в коре правого полушария [3], а у другой – снижает [2]. Таким образом, межлинейные различия по уровню 5-ГТ, обнаруженные у мышей сублиний, различающихся по уровню агрессии [17], следует трактовать с точки зрения различной реакции этих животных на гипоксию с гиперкапнией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведённые эксперименты показали значимое влияние острой гипоксии с гиперкапнией на функционирование моноаминергических систем головного мозга самцов белых беспородных мышей, содержащихся в группе и в условиях длительной социальной изоляции.

1. У белых беспородных мышей, не подвергавшихся гипоксии с гиперкапнией, обнаружена асимметрия, характеризующаяся более высокой концентрацией ДА в коре левого полушария. Данная закономерность проявлялась как у животных, содержащихся в группе, так и у мышей, подвергнутых стрессу длительной социальной изоляции.

2. У мышей, содержащихся в группе, острая гипоксия с гиперкапнией приводила к повышению уровня ДА и 5-ГТ и снижению соотношения 5-ГИУК/5-ГТ в правой коре. В левой коре больших полушарий головного мозга уменьшалось содержание ДОФУК. В гиппокампе этих животных под воздействием гипоксии с гиперкапнией было выявлено левостороннее повышение содержания ДА.

3. Содержание в условиях длительной социальной изоляции приводило к значимому двустороннему повышению уровней ДОФУК и 5-ГИУК в коре больших полушарий по сравнению с аналогичными показателями у “сгруппированных” мышей. При этом социальная изоляция приводила к возрастанию уровней 5-ГТ в правой коре и ГВК – в левом стриатуме.

4. У изолированных мышей под воздействием острой гипоксии с гиперкапнией содержание моноаминов и их метаболитов не изменялось ни в одной из исследованных структур мозга за исключением снижения соотношения 5-ГИУК/5-ГТ в правой коре.

5. Независимо от условий содержания животных общим изменением под действием гипоксии с гиперкапнией было снижение обмена 5-ГТ (по 5-ГИУК/5-ГТ) в правой коре больших полушарий головного мозга.

Таким образом, содержание в условиях длительной социальной изоляции частично маскирует влияние острой гипоксии с гиперкапнией на центральные моноаминергические системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakajima W., Ishida A., Takada G. (1999) Brain Res. Brain Res. Protoc., **3**(3), 252-256.
2. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. (2014) Биомед. химия, **60**, 258-263. DOI: 10.18097/PBMC20146002258
3. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Курицына Н.А., Попковский Н.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. (2018) Биомед. химия, **64**, 257-260. DOI: 10.18097/PBMC20186403257
4. Ведясова О.А. (2003) Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. Второй спецвыпуск, 174-181
5. Pena F., Ramirez J.M. (2002) J. Neurosci., **22**, 11055-11064.
6. Sullivan R.M. (2004) Stress, **7**(2), 131-143. DOI: 10.1080/102538900410001679310
7. Dremencov E., Gispan-Herman I., Rosenstein M., Mendelman A., Overstreet D.H., Zohar J., Yadid G. (2004) Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry., **28**(1), 141-147. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.030
8. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. (2012) Обзоры по клинической психофармакологии и лекарственной терапии, **10**(4), 42-48.
9. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Liudyno V.I., Zubareva O.E., Dambinova S.A. (2000) Neuroscience, **95**(1), 113-117.
10. Hedner T., Lundborg P., Engel J. (1978) Biol. Neonate., **34**(1-2), 55-60.
11. Saligaut C., Chretien P., Daoust M., Moore N., Boismare F. (1986) Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., **8**(6), 343-349.
12. Trouvin J.H., Prioux-Guyonneau M., Cohen Y., Jacquot C. (1986) Gen. Pharmacol., **17**(1), 69-73.
13. Горошинская И.А., Нескубина И.В. (1998) Вopr. мед. химии, **44**(3), 248-255.
14. Conlee K.M., Stephens M.L., Rowan A.N., King L.A. (2005) Lab. Anim., **39**(2), 137-161. DOI: 10.1258/0023677053739747
15. Moody C.M., Chua B., Weary D.M. (2014) Lab. Anim., **48**(4), 298-304. DOI: 10.1177/0023677214546509
16. Boivin G.P., Bottomley M.A., Schiml P.A., Goss L., Grobe N.J. (2017) Am. Assoc. Lab. Anim. Sci., **56**(1), 69-78. PMID: PMC5250498
17. Takahashi A., Shiroishi T., Koide T. (2014) Front. Neurosci., **8**, 156. DOI: 10.3389/fnins.2014.00156
18. van Erp A.M.M., Miczek K.A. (2000) J. Neurosci., **20**(24), 9320-9325.

Поступила: 03. 11. 2018.
Принята к печати: 03. 12. 2018.

CENTRAL MONOAMINERGIC SYSTEMS SENSITIVITY TO ACUTE HYPOXIA WITH HYPERCAPNIA CHANGES AFTER THE MAINTENANCE UNDER THE LONG-TERM SOCIAL ISOLATION

I.V. Karpova^{1*}, V.V. Mikheev², V.V. Marysheva², N.A. Kuritcyna³, E.R. Bychkov^{1,2}, P.D. Shabanov^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine,
12 Acad. Pavlova str., St. Petersburg, 197376 Russia; *e-mail: inessa.karpova@gmail.com
²Kirov Military Medical Academy, 6 Acad. Lebedeva str., St. Petersburg, 194044 Russia
³St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100 Russia

The experiments were performed in male albino outbred mice kept in a group and under the conditions of long-term social isolation. The changes in the monoaminergic systems of the left and right hemispheres of the brain after acute hypoxia with hypercapnia have been studied. The levels of dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their metabolites – dioxyphenylacetic (DOPAC), homovanillic (HVA), and 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA) acids – were determined by HPLC in the cerebral cortex, hippocampus and striatum of the right and left sides of the brain. In the control mice kept both in the group and under the conditions of social isolation, a higher content of DA in the cortex of the left hemisphere has been found. In the other brain structures the monoamine content was symmetric. In the cerebral cortex of the mice in the group, acute hypoxia with hypercapnia led to a right-sided increase in the DA and 5HT levels. At the same time, the DOPAC content decreased in the left cortex. In mice in the group, under the hypoxia with hypercapnia conditions, the DA level in the left hippocampus increased. In the striatum, the content of monoamines and their metabolites did not change significantly. In animals kept for a long time under the conditions of social isolation, hypoxia with hypercapnia no statistically significant changes in the monoamines and their metabolites levels were found. It has been concluded that the preliminary maintenance under the conditions of prolonged social isolation changes the reaction of central monoaminergic systems to acute hypoxia with hypercapnia.

Key words: hypoxia with hypercapnia; social isolation; monoamines; striatum; hippocampus; cerebral cortex