

©Коллектив авторов

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ

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

На самцах белых беспородных мышей, содержащихся в условиях длительной социальной изоляции, исследованы изменения показателей моноаминергических систем при острой гипоксии с гиперкапнией. Методом ВЭЖХ в коре больших полушарий, гиппокампе и стриатуме правой и левой стороны мозга определяли концентрации норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов – диоксифенилуксусной, гомованилиновой и 5-гидроксииндолуксусной кислот. У мышей-изолянтов, не подвергавшихся гипоксии с гиперкапнией, обнаружена более высокая концентрация дофамина и серотонина в коре левого полушария. Асимметрии по содержанию моноаминов и их метаболитов в других исследованных структурах мозга выявлено не было. Через 10 мин после начала воздействия острая гипоксия с гиперкапнией приводила к правостороннему возрастанию уровня норадреналина и снижению уровня дофамина в стриатуме, а серотонина – в гиппокампе. В коре больших полушарий через 10 мин гипоксического воздействия происходило левостороннее уменьшение содержания дофамина, при этом исходная асимметрия, обнаруженная в коре у интактных животных, исчезала. У мышей-изолянтов, погибших от гипоксии с гиперкапнией, почти все показатели возвращались к уровню контроля. Исключение составило отношение уровня метаболита серотонина к самому медиатору, которое в правой коре оказывалось ниже, чем у контрольных животных. Высказано предположение о том, что у белых беспородных мышей моноаминергические системы относительно устойчивы к негативным последствиям данного воздействия, а сдвиги их показателей отражают рефлекторную реакцию мозга на изменение газового состава дыхательной смеси.

Ключевые слова: гипоксия с гиперкапнией; дофамин; серотонин; стриатум; гиппокамп; кора больших полушарий; асимметрия мозга

DOI: 10.18097/PBMC20196506485

ВВЕДЕНИЕ

Нарастающая гипоксия с гиперкапнией является комплексным неблагоприятным воздействием, сопровождающим тяжёлые физические нагрузки или пребывание в плохо вентилируемых замкнутых помещениях. При этом часто сохраняется необходимость в продолжении адекватных действий человека-оператора. Поскольку моноамины вовлечены в регуляцию целенаправленного поведения, представляется актуальным исследование влияния гипоксии с гиперкапнией на состояние центральных моноаминергических систем. Было показано, что изменения моноаминов в ответ на данное воздействие у мышей разных линий варьирует от очень выраженных [1] до весьма незначительных, проявляющихся только с одной стороны мозга [2]. У белых беспородных мышей, моноаминергические системы которых относительно слабо реагируют на гипоксию с гиперкапнией, данные реакции ещё больше ослабевают, если животных предварительно содержать в условиях длительной социальной изоляции [3]. Так, у изолянтов после гибели от гипоксии с гиперкапнией снижается только показатель обмена серотонина, а изменений дофаминергической системы, характерных для мышей, содержащихся в группе [2], не происходит [3].

Поскольку в литературе имеются данные об участии дофамина в регуляции дыхательного центра [4], возникает вопрос, сопровождается ли сам процесс гипоксического и гиперкапнического воздействия изменениями обмена дофамина.

Целью исследования было изучение динамики действия острой нарастающей гипоксии с гиперкапнией на содержание моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах головного мозга белых беспородных мышей.

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на половозрелых самцах беспородных мышей (n=21), полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). До начала исследования животных в течение недели содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. С целью разделения эффектов стрессорного и собственно гипоксического и гиперкапнического воздействия, перед экспериментом мышей подвергали стрессу длительной социальной изоляции. Для этого животных сроком на 10-11 недель помещали в индивидуальные клетки 10×10×12 см [5]. Трёхжды 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 отдельную хорошо вентилируемую ёмкость. 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 привычной процедурой [3]. Гипоксию с гиперкапнией моделировали в стеклянных банках объёмом 200 мл с герметичными крышками [1]. Животные 1-й экспериментальной группы ($n=7$) находились в банках в течение 10 мин, 2-й ($n=7$) – до прекращения дыхания, контролем ($n=7$) служили мыши, не подвергавшиеся гипоксическому и гиперкапническому воздействию. Сразу после воздействия (через 10 мин пребывания в банке или через 20 с после прекращения дыхания соответственно) животных декапитировали. Контрольных животных не подвергали гипоксическому воздействию и декапитировали одновременно с “гипоксическими” мышами. Из правой и левой половины мозга на льду выделяли структуры головного мозга и помещали в 0,01 М раствор HCl: стриатум – в 50 мкл, гиппокамп – в 100 мкл, кору больших полушарий – в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью ультразвукового дезинтегратора УЗДН-2Т (22 кГц, 4×30 с при 0°C), центрифугировали при 15000 g в течение 15 мин при 4°C . Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при -80°C . Непосредственно в день анализа пробы размораживали, подвергали повторному центрифугированию при 15000 g в течение 20 мин при 4°C . Концентрации норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов – диоксифенилукусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе Beckman Coulter (“Beckman Coulter Inc.”, США) [6]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 (“Rheodyne LLC”, США) с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex ($4,6 \times 250,0$ мм) с сорбентом Sphere Clone 5 и ODS(2) (“Phenomenex Inc.”, США) и амперометрический детектор LC-4C BAS (“Bioanalytical Systems Inc.”, США). Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитратно-фосфатный буфер с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ EDTA и 7,5% ацетонитрилом (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 мин.

Данные, соответствующие левой и правой сторонам мозга, обрабатывали с использованием стандартного пакета статистических программ GraphPad PRISM 6.0. Различия между группами оценивали по непарному t -критерию Стьюдента. Для сравнения аналогичных показателей левых и правых структур мозга применяли парный t -критерий Стьюдента. Различия

считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Были составлены базы данных, в которых столбцы соответствовали названию переменной, а строки – номеру экспериментального животного, по которым рассчитывали коэффициенты ранговых корреляций Спирмена и значения вероятностей их отличия от нуля (p). Полученные матрицы значений импортировали в MS Excel и автоматически сопоставляли друг с другом при помощи логических формул. При этом получали корреляционную матрицу, включающую только те значения, для которых $p < 0,05$ (так называемые “достоверные”). Матрицу “достоверных” корреляций импортировали в пакет программного обеспечения для сетевого анализа и визуализации Gephi 0.9.2. В результате получали граф, узлами которого служили переменные, а рёбрами – корреляционные связи между ними. Поскольку все “достоверные” корреляции по модулю были близки к единице (принимали значения от 0,79 до 1,00), было решено не отражать эти значения в длинах рёбер, а в качестве обработки попытаться представить результаты в виде неперекрывающегося графа с последующим размещением узлов на условной схеме головного мозга. Для изготовления рисунков использовали графический редактор yEd.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые исследования показали, что максимальное время жизни изолированных мышей в условиях нарастающей гипоксии с гиперкапнией превышало 10 мин и в среднем составило $14,18 \pm 1,57$ мин. Таким образом, изменения, отмеченные нами через 10 мин после начала воздействия, соответствовали приблизительно состоянию, возникающему на последней трети максимального гипоксического и гиперкапнического периода.

В стриатуме и гиппокампе у изолированных беспородных мышей, не подвергавшихся гипоксии с гиперкапнией, содержание моноаминов и их метаболитов было симметричным, в то время как в коре больших полушарий была обнаружена асимметрия с левосторонним преобладанием содержания ДА ($p < 0,05$) (табл. 1) и 5-ГТ ($p < 0,01$) (табл. 2).

Динамика изменений содержания моноаминов и их метаболитов под действием нарастающей гипоксии с гиперкапнией в исследованных структурах мозга была различной.

В стриатуме после 10-минутного воздействия отмечалось билатеральное снижение уровня 5-ГТ ($p < 0,01$ – слева и $p < 0,05$ – справа) (табл. 2). Содержание катехоламинов изменялось только в правом стриатуме: уровень ДА снижался ($p < 0,05$) (табл. 1), а НА – повышался ($p < 0,05$) (табл. 2) по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. К моменту гибели все исследованные параметры возвращались к уровню контроля. Из-за того, что на последних этапах воздействия содержание ДА в правом стриатуме существенно возрастало, у мышей, погибших

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

Группа мышей	ДА (нмоль/г ткани)		ДОФУК (нмоль/г ткани)		ДОФУК/ДА (усл. единицы)		ГВК (нмоль/г ткани)		ГВК/ДА (усл. единицы)	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Стриатум										
Контроль	19,22±2,56	19,93±3,24	4,77±0,45	4,46±0,57	0,28±0,04	0,24±0,03	1,30±0,17	1,24±0,12	0,068±0,004	0,068±0,007
Гипоксия 10 минут	14,25±2,05	11,69±1,20 [#]	3,68±0,57	4,99±0,49	0,30±0,06	0,44±0,03 ^{###}	1,12±0,08	1,28±0,09	0,089±0,014	0,117±0,016 [#]
Гипоксия до гибели	17,50±1,54 ^{&}	22,43±1,36 ^{&&&}	4,58±0,44	4,98±0,28	0,27±0,04	0,23±0,02 ^{&&&}	1,23±0,10	1,39±0,11	0,073±0,008	0,065±0,009 ^{&}
Гиппокамп										
Контроль	0,333±0,103	0,501±0,068	0,612±0,252	0,338±0,108	1,17±0,32	0,700±0,170	0	0	0	0
Гипоксия 10 минут	0,348±0,131	0,367±0,026	0,130±0,130	0	1,11±0,00	0	0	0	0	0
Гипоксия до гибели	0,593±0,252	0,573±0,074 ^{&}	0,147±0,042	0,190±0,000	0,082±0,000	0,193±0,000	0	0	0	0
Кора больших полушарий										
Контроль	1,32±0,18 [*]	0,76±0,25 [*]	1,55±0,26	1,09±0,25	1,18±0,11	1,82±0,39	0,21±0,05	0,20±0,07	0,20±0,07	0,31±0,21
Гипоксия 10 минут	0,67±0,12 [#]	0,92±0,13	1,10±0,09	1,21±0,20	1,81±0,30	1,44±0,25	0,18±0,02	0,19±0,03	0,29±0,07	0,22±0,04
Гипоксия до гибели	1,45±0,50	0,87±0,14	1,72±0,25	1,56±0,08 ^{&}	2,40±0,84	2,12±0,38	0,16±0,05	0,18±0,02	0,10±0,03 ^{&}	0,23±0,03

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверные различия между аналогичными показателями правой и левой стороны мозга; # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$ – достоверные отличия эффекта гипоксии с гиперкапнией от соответствующего контроля (“правого” или “левого”), (&) – $p < 0,0728$, & – $p < 0,05$, && – $p < 0,001$, &&& – $p < 0,0001$ – достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного через 10 мин воздействия гипоксии с гиперкапнией; 0 – содержание вещества в пробе ниже предела чувствительности детектора.

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

Группа мышей	НА (нмоль/г ткани)		5-ГТ (нмоль/г ткани)		5-ГИУК (нмоль/г ткани)		5-ГИУК/5-ГТ (усл. единицы)	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Стриатум								
Контроль	0,57±0,02	0,55±0,04	0,71±0,05	0,71±0,09	1,96±0,12	1,59±0,26	2,79±0,18	2,24±0,31
Гипоксия 10 минут	0,64±0,07	0,74±0,06 [#]	0,51±0,03 ^{##}	0,40±0,06 [#]	1,70±0,12	1,77±0,17	3,44±0,33	4,93±0,65 ^{##}
Гипоксия до гибели	0,88±0,24	0,61±0,06	0,72±0,06 ^{&&}	0,72±0,06 ^{&&}	1,98±0,34	1,80±0,29	2,63±0,30	2,52±0,36 ^{&&}
Гиппокамп								
Контроль	1,54±0,13	1,60±0,19	1,16±0,11	1,13±0,12	2,05±0,23	2,15±0,24	1,77±0,15	1,90±0,08
Гипоксия 10 минут	1,44±0,36	1,31±0,12	0,86±0,09	0,70±0,07 [#]	2,16±0,26	2,02±0,25	2,62±0,38 [#]	3,04±0,50 [#]
Гипоксия до гибели	1,49±0,07	1,60±0,25	1,07±0,08	1,08±0,05 ^{&&&}	1,88±0,11	1,89±0,17	1,81±0,14	1,74±0,14 ^{&}
Кора больших полушарий								
Контроль	0,55±0,08	0,61±0,07	0,51±0,06 ^{**}	0,45±0,06 ^{**}	1,41±0,05	1,38±0,11	3,06±0,48 ^{**}	3,20±0,18 ^{**}
Гипоксия 10 минут	0,58±0,13	0,48±0,10	0,47±0,04	0,39±0,09	1,17±0,12	1,38±0,15	2,46±0,21	3,27±0,67
Гипоксия до гибели	0,41±0,17	0,54±0,07	0,46±0,04	0,48±0,04	1,20±0,11	1,24±0,12	2,65±0,23	2,59±0,16 [#]

Примечание. ** – $p < 0,01$ – достоверные различия между аналогичными показателями правой и левой стороны мозга; # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$ – достоверные отличия эффекта гипоксии с гиперкапнией от соответствующего контроля (“правого” или “левого”), & – $p < 0,05$, && – $p < 0,01$, &&& – $p < 0,001$ – достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного через 10 мин воздействия гипоксии с гиперкапнией.

от гипоксии с гиперкапнией, в правом стриатуме уровень ДА оказывался выше, чем в левом ($p < 0,05$) (табл. 1). Интенсивность обмена моноаминов, оцененная по соотношениям ДОФУК/ДА, ГВК/ДА и 5-ГИУК/5-ГТ, достоверно изменялась только в правом стриатуме, причем для всех трёх рассчитанных показателей динамика изменений была сходной: в правом стриатуме данные показатели возрастали через 10 мин после начала воздействия, а к моменту гибели животных – возвращались к исходному уровню (табл. 1, 2). Аналогичные показатели в левом стриатуме в процессе гипоксии с гиперкапнией достоверно не изменялись (табл. 1, 2).

В гиппокампе через 10 мин после начала воздействия происходило правостороннее снижение уровня 5-ГТ ($p < 0,05$) (табл. 2). К моменту гибели от гипоксии с гиперкапнией содержание 5-ГТ в правом гиппокампе снова возрастало ($p < 0,001$), возвращаясь к уровню контроля (табл. 2). В левом гиппокампе наблюдались аналогичные изменения, но они не были статистически значимыми (табл. 2). При этом соотношение 5-ГИУК/5-ГТ достоверно изменялось и в правом, и в левом гиппокампе: через 10 мин после начала воздействия данный показатель возрастал ($p < 0,05$ – для обеих сторон мозга), а к моменту гибели – снижался ($p < 0,05$ – для правого гиппокампа и $p = 0,0538$ – для левого) (табл. 2). Динамика изменения содержания ДА в правом гиппокампе была аналогична той, которая обнаруживалась для 5-ГТ, однако эти изменения были не столь выражены. Снижение уровня ДА через 10 мин после начала воздействия было статистически недостоверным ($p = 0,115$) (табл. 1). К моменту гибели от гипоксии с гиперкапнией содержание ДА в правом гиппокампе вновь возрастало ($p < 0,05$ – по сравнению с показателем 10-минутного воздействия), возвращаясь к уровню контроля (табл. 1).

Как уже отмечалось, в левой коре больших полушарий интактных животных уровень ДА был выше, чем в правой ($p < 0,05$) (табл. 1). После 10-минутного гипоксического и гиперкапнического воздействия происходило достоверное левостороннее снижение уровня ДА ($p < 0,05$), в результате чего содержание медиатора становилось симметричным. С 10-й мин гипоксического воздействия до момента гибели уровень ДА в коре не изменялся, и к моменту гибели данный показатель не отличался от контрольных значений, полученных у интактных животных (табл. 1). При этом, в отличие от интактных, у мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, асимметрии по уровню ДА в коре левого и правого полушария выявлено не было (табл. 1). Несмотря на то, что при гипоксии с гиперкапнией содержание ГВК в коре больших полушарий практически не изменялось (табл. 1), к моменту гибели животных соотношение ГВК/ДА в левой коре становилось ниже, чем через 10 мин после начала воздействия (табл. 1). Уровень 5-ГТ в коре больших полушарий как через 10 мин, так и после гибели животных от гипоксии с гиперкапнией достоверно не отличался от контрольных значений (табл. 2), однако у “гипоксических” мышей исходное левостороннее преобладание этого медиатора исчезало

(табл. 2). При этом у мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, в правой коре соотношение 5-ГИУК/5-ГТ было ниже, чем у контрольных животных ($p < 0,05$) (табл. 2).

В таблицах 3, 4 и 5 представлены матрицы статистически значимых корреляционных взаимодействий, соответствующих трём состояниям: нормоксия (“контроль”) (табл. 3), через 10 мин после начала острого гипоксического и гиперкапнического воздействия (табл. 4) и после гибели от острой гипоксии с гиперкапнией (табл. 5). Графы, показывающие связи между переменными, нанесённые на условную схему с изображениями изучаемых структур переднего мозга, представлены на рисунках 1, 2 и 3.

У контрольных мышей было обнаружено 35 значимых корреляций между исследованными параметрами, 34 из которых были положительными и только 1 – отрицательной (табл. 3). Отрицательно коррелировали содержание НА в левом стриатуме и уровень ГВК в правой коре (рис. 1, табл. 3). Между параметрами, измеренными с одной стороны мозга, было отмечено 28 корреляций, а с разных сторон – 6, что может быть отражением преимущественно ипсилатерального направления восходящих моноаминергических проекций [7]. У контрольных животных были отмечены корреляции между содержанием медиаторов и соответствующих метаболитов в определённых структурах мозга, однако, вопреки ожиданиям, не во всех случаях. Статистически значимые корреляции были обнаружены билатерально между ДА и ДОФУК – в коре и между ДА и ГВК – в стриатуме (табл. 3). Кроме того, аналогичные корреляционные взаимодействия отмечались только с правой стороны: между ДОФУК и ГВК – стриатуме, а между 5-ГТ и его метаболитом 5-ГИУК – в коре, гиппокампе и стриатуме (табл. 3). Вопреки нашим ожиданиям, у контрольных животных одинаковые показатели в симметричных областях головного мозга, как правило, не коррелировали между собой. Исключение составила положительная корреляция между содержанием 5-ГТ в левой и правой коре. При этом содержание 5-ГИУК в данных областях мозга не коррелировало между собой (табл. 3). Это может косвенно свидетельствовать о том, что в нормоксических условиях уровень 5-ГТ, в основном, определяется накоплением серотонина в пресинаптических терминалах, где он недоступен для действия моноаминоксидазы [8]. У контрольных мышей были отмечены положительные корреляции между содержанием ДА и 5-ГТ в правом и левом стриатуме и в левой коре. При этом были отмечены факты, свидетельствующие в пользу перекрёстного взаимодействия моноаминергических систем коры и стриатума: уровень ДА в правой коре коррелировал с содержанием 5-ГТ в левом стриатуме, а уровень ДА – в левой коре – с содержанием 5-ГТ в правом стриатуме (табл. 3). Таким образом, в условиях нормоксии дофамин- и серотонинергические системы данных областей головного мозга тесно взаимодействуют между собой. При анализе корреляционных связей была обнаружена асимметрия в отношении норадренергической системы гиппокампа:

[illegible]

Примечание. Представлены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена. Условные обозначения переменных: Cx_ДА_л – уровень ДА в левой коре; Cx_ДА_п – уровень ДА в правой коре; Cx_ДОФУК_л – уровень ДОФУК в левой коре; Cx_ДОФУК_п – уровень ДОФУК в правой коре; Cx_ГВК_л – уровень ГВК в левой коре; Cx_ГВК_п – уровень ГВК в правой коре; Cx_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левой коре; Cx_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правой коре; Cx_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левой коре; Cx_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правой коре; hіp_ДА_л – уровень ДА в левом гиппокампе; hіp_ДА_п – уровень ДА в правом гиппокампе; hіp_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левом гиппокампе; hіp_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правом гиппокампе; hіp_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левом гиппокампе; hіp_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правом гиппокампе; hіp_НА_л – уровень НА в левом гиппокампе; hіp_НА_п – уровень НА в правом гиппокампе; str_ДА_л – уровень ДА в левом стриатуме; str_ДА_п – уровень ДА в правом стриатуме; str_ДОФУК_л – уровень ДОФУК в левом стриатуме; str_ДОФУК_п – уровень ДОФУК в правом стриатуме; str_ГВК_л – уровень ГВК в левом стриатуме; str_ГВК_п – уровень ГВК в правом стриатуме; str_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левом стриатуме; str_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правом стриатуме; str_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левом стриатуме; str_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правом стриатуме; str_НА_л – уровень НА в левом стриатуме; str_НА_п – уровень НА в правом стриатуме.

Таблица 4. Статистически значимые корреляции ($p < 0,05$) между содержанием моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах переднего мозга мышей через 10 мин после начала воздействия острой нарастающей гипоксии с гиперкапнией

	Cx_ДА_л	Cx_ДА_п	Cx_ДОФУК_л	Cx_ДОФУК_п	Cx_ГВК_л	Cx_ГВК_п	Cx_5-ГТ_л	Cx_5-ГТ_п	Cx_5-ГИУК_л	Cx_5-ГИУК_п	hip_ДА_л	hip_ДА_п	hip_5-ГТ_л	hip_5-ГТ_п	hip_5-ГИУК_л	hip_5-ГИУК_п	hip_НА_л	hip_НА_п	str_ДОФУК_л	str_ДОФУК_п	str_ГВК_л	str_ГВК_п	str_5-ГТ_л	str_5-ГТ_п	str_5-ГИУК_л	str_5-ГИУК_п	str_НА_л	str_НА_п
Cx_ДА_л																												
Cx_ДА_п																												
Cx_ДОФУК_л																												
Cx_ДОФУК_п																												
Cx_ГВК_л																												
Cx_ГВК_п																												
Cx_5-ГТ_л																												
Cx_5-ГТ_п																												
Cx_5-ГИУК_л																												
Cx_5-ГИУК_п																												
hip_ДА_л																												
hip_ДА_п																												
hip_5-ГТ_л																												
hip_5-ГТ_п																												
hip_5-ГИУК_л																												
hip_5-ГИУК_п																												
hip_НА_л																												
hip_НА_п																												
str_ДА_л																												
str_ДА_п																												
str_ДОФУК_л																												
str_ДОФУК_п																												
str_ГВК_л																												
str_ГВК_п																												
str_5-ГТ_л																												
str_5-ГТ_п																												
str_5-ГИУК_л																												
str_5-ГИУК_п																												
str_НА_л																												
str_НА_п																												

– корреляции между параметрами одной стороны мозга

– корреляции между параметрами разных сторон мозга

Примечание. Представлены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена. Условные обозначения переменных: Cx_ДА_л – уровень ДА в левой коре; Cx_ДА_п – уровень ДА в правой коре; Cx_ДОФУК_л – уровень ДОФУК в левой коре; Cx_ДОФУК_п – уровень ДОФУК в правой коре; Cx_ГВК_л – уровень ГВК в левой коре; Cx_ГВК_п – уровень ГВК в правой коре; Cx_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левой коре; Cx_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правой коре; Cx_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левой коре; Cx_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правой коре; hip_ДА_л – уровень ДА в левом гиппокампе; hip_ДА_п – уровень ДА в правом гиппокампе; hip_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левом гиппокампе; hip_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правом гиппокампе; hip_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левом гиппокампе; hip_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правом гиппокампе; str_ДОФУК_л – уровень ДОФУК в левом стриатуме; str_ДОФУК_п – уровень ДОФУК в правом стриатуме; str_ГВК_л – уровень ГВК в левом стриатуме; str_ГВК_п – уровень ГВК в правом стриатуме; str_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левом стриатуме; str_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правом стриатуме; str_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левом стриатуме; str_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правом стриатуме; str_НА_л – уровень НА в левом стриатуме; str_НА_п – уровень НА в правом стриатуме.

Таблица 5. Статистически значимые корреляции ($p < 0,05$) между содержанием моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах переднего мозга мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией

	Cx_ДA_л	Cx_ДA_п	Cx_ДOФУК_л	Cx_ДOФУК_п	Cx_ГВК_л	Cx_ГВК_п	Cx_5-ГТ_л	Cx_5-ГТ_п	Cx_5-ГИУК_л	Cx_5-ГИУК_п	hip_5-ГТ_л	hip_5-ГТ_п	hip_5-ГИУК_л	hip_5-ГИУК_п	hip_НА_л	hip_НА_п	str_ДA_л	str_ДA_п	str_ДOФУК_л	str_ДOФУК_п	str_ГВК_л	str_ГВК_п	str_5-ГТ_л	str_5-ГТ_п	str_5-ГИУК_л	str_5-ГИУК_п	str_НА_л	str_НА_п
Cx_ДA_л																												
Cx_ДA_п																												
Cx_ДOФУК_л																												
Cx_ДOФУК_п																												
Cx_ГВК_л																												
Cx_ГВК_п																												
Cx_5-ГТ_л																												
Cx_5-ГТ_п																												
Cx_5-ГИУК_л																												
Cx_5-ГИУК_п																												
hip_5-ГТ_л																												
hip_5-ГТ_п																												
hip_5-ГИУК_л																												
hip_5-ГИУК_п																												
hip_НА_л																												
hip_НА_п																												
str_ДA_л																												
str_ДA_п																												
str_ДOФУК_л																												
str_ДOФУК_п																												
str_ГВК_л																												
str_ГВК_п																												
str_5-ГТ_л																												
str_5-ГТ_п																												
str_5-ГИУК_л																												
str_5-ГИУК_п																												
str_НА_л																												
str_НА_п																												

— корреляции между параметрами одной стороны мозга

— корреляции между параметрами разных сторон мозга

Примечание. Представлены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена. Условные обозначения переменных: Cx_ДA_л – уровень ДА в левой коре; Cx_ДA_п – уровень ДА в правой коре; Cx_ДOФУК_л – уровень ДOФУК в левой коре; Cx_ДOФУК_п – уровень ДOФУК в правой коре; Cx_ГВК_л – уровень ГВК в левой коре; Cx_ГВК_п – уровень ГВК в правой коре; Cx_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левой коре; Cx_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правой коре; Cx_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левой коре; Cx_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правой коре; hip_ДA_л – уровень ДА в левом гиппокампе; hip_ДA_п – уровень ДА в правом гиппокампе; hip_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левом гиппокампе; hip_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правом гиппокампе; hip_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левом гиппокампе; hip_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правом гиппокампе; str_ДA_л – уровень ДА в левом стриатуме; str_ДA_п – уровень ДА в правом стриатуме; str_ДOФУК_л – уровень ДOФУК в левом стриатуме; str_ДOФУК_п – уровень ДOФУК в правом стриатуме; str_ГВК_л – уровень ГВК в левом стриатуме; str_ГВК_п – уровень ГВК в правом стриатуме; str_5-ГТ_л – уровень 5-ГТ в левом стриатуме; str_5-ГТ_п – уровень 5-ГТ в правом стриатуме; str_5-ГИУК_л – уровень 5-ГИУК в левом стриатуме; str_5-ГИУК_п – уровень 5-ГИУК в правом стриатуме; str_НА_л – уровень НА в левом стриатуме; str_НА_п – уровень НА в правом стриатуме.



Рисунок 1. Графическое представление корреляционных связей между содержанием моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах переднего мозга контрольных мышей, не подвергавшихся воздействию гипоксии с гиперкапнией. Граф нанесён на условную схему, символизирующую изучаемые структуры головного мозга. Узлы графа – переменные, обозначенные как в примечании к таблице 3, рёбра – значимые корреляционные связи. Сплошные линии символизируют положительные корреляционные связи, пунктирные – отрицательные. Условные обозначения – см. таблицу 3.

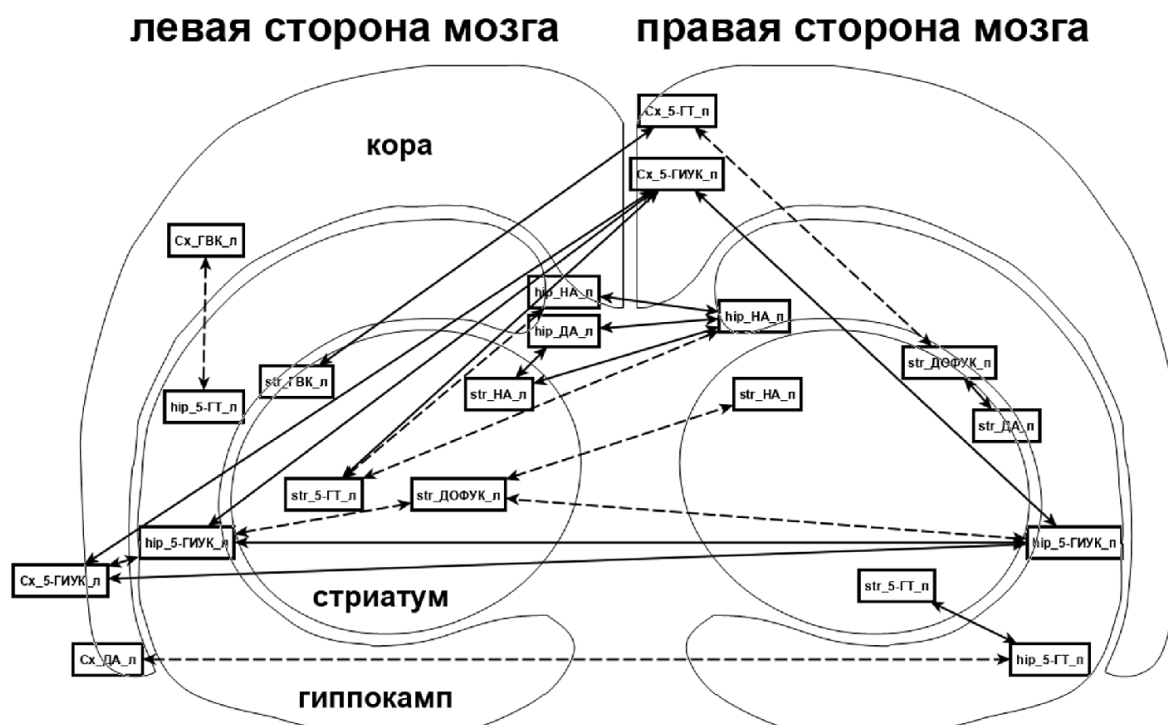


Рисунок 2. Графическое представление корреляционных связей между содержанием моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах переднего мозга мышей через 10 мин после начала воздействия острой нарастающей гипоксии с гиперкапнией. Граф нанесён на условную схему, символизирующую изучаемые структуры головного мозга. Узлы графа – переменные, обозначенные как в примечании к таблице 4, рёбра – значимые корреляционные связи. Сплошные линии символизируют положительные корреляционные связи, пунктирные – отрицательные. Условные обозначения – см. таблицу 4.

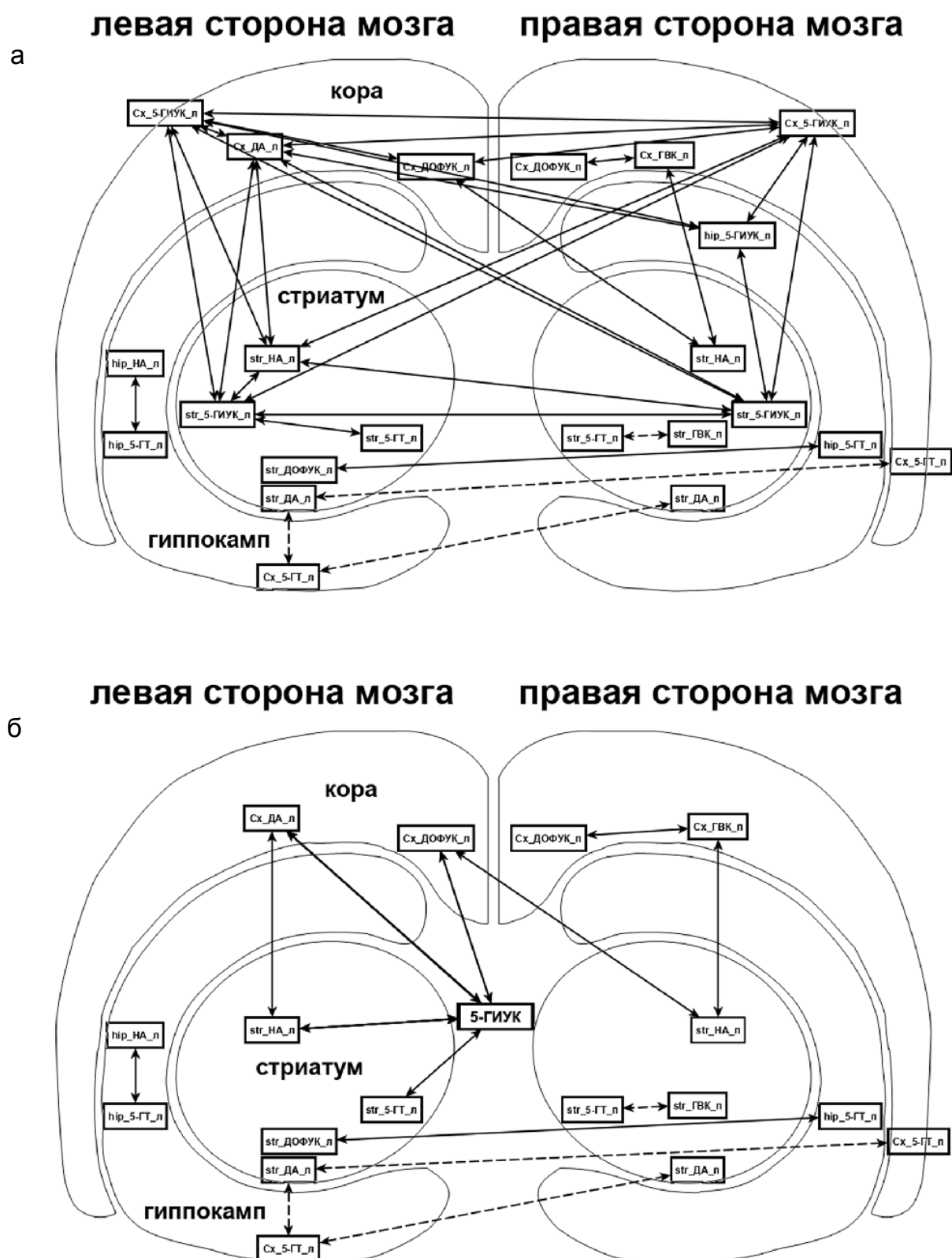


Рисунок 3. Графическое представление корреляционных связей между содержанием моноаминов и их метаболитов в симметричных структурах переднего мозга мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией. **а** – полная структура корреляций в виде перекрывающегося графа; **б** – структура корреляций после сведения всех узлов, символизирующих уровень 5-ГИУК в стриатуме, коре и правом гиппокампе, в одну точку, обозначенную, как 5-ГИУК. Графы нанесены на условную схему, символизирующую изучаемые структуры головного мозга. Узлы графа – переменные, обозначенные как в примечании к таблице 5, рёбра – значимые корреляционные связи. Сплошные линии символизируют положительные корреляционные связи, пунктирные – отрицательные. Условные обозначения – см. таблицу 5.

содержание НА в правом гиппокампе коррелировало с уровнем 5-ГТ в правом стриатуме, а содержание НА в левом гиппокампе – с уровнем НА в стриатуме противоположной (левой) стороны (табл. 3).

Таким образом, при нормоксии были отмечены положительные корреляции, с преобладанием корреляций между показателями дофамин- и серотонинергическими системами коры больших полушарий, а в конкретных структурах мозга – между медиаторами и соответствующими метаболитами, а содержание НА в стриатуме было вовлечено только в корреляционные взаимодействия с показателями другой стороны мозга.

Всю систему значимых корреляций оказалось возможным представить в виде неперекрывающегося графа, который разделен на два крупных и один “остаточный” кластеры (рис. 1). Самый крупный кластер объединял показатели моноаминергических систем новой коры, правого гиппокампа и правого стриатума (рис. 1). Структура кластера, представленная на рисунке 1, позволяет предположить, что начальным (“пусковым”) узлом взаимодействия является система связи между ДА и 5-ГТ в левой коре, “связкой” между процессами, происходящими в левой коре и правом стриатуме, является НА в правом гиппокампе, оказывающий воздействие на дофамин- и серотонинергическую систему правого стриатума, которая, в свою очередь, определяет состояние ДА- и 5-ГТ систем в правом гиппокампе (рис. 1).

Второй кластер, по-видимому, основан на взаимодействии НА в правом стриатуме и левом гиппокампе, которое, в свою очередь, связано с показателями дофамин- и серотонинергических систем левого стриатума. Важно подчеркнуть, что у контрольных мышей содержание НА в правом стриатуме было связано корреляционными связями только с показателями дофамин- и серотонинергических систем стриатума и гиппокампа именно противоположной стороны, в то время как все корреляционные связи данного параметра с показателями ипсилатеральной стороны мозга были статистически не значимы (рис. 1).

Третий (“остаточный”) кластер представлен единственной негативной корреляционной связью между содержанием ГВК в правой коре и уровнем НА в левом стриатуме. Поскольку катехол-О-метилтрансфераза (фермент, участвующий в образовании ГВК из ДА) локализована экстраклеточно [8], можно предположить, что повышение ГВК является отражением усиления синаптического выброса ДА. Таким образом, по-видимому, в условиях нормоксии чем интенсивнее синаптический выброс ДА в правой коре, тем ниже уровень НА в левом стриатуме (рис. 1).

Через 10 мин после начала острого гипоксического и гиперкапнического воздействия структура корреляционных взаимодействий между изучаемыми параметрами изменялась (рис. 2, табл. 4). Было выявлено 22 корреляционных взаимодействия между изучаемыми параметрами, 9 из которых составили корреляции с показателями той же стороны мозга, а 13 – с противоположной (табл. 4).

Обращает на себя внимание возрастание числа значимых отрицательных корреляций до 8 (табл. 4). При этом ведущим узлом отрицательных корреляций оказывается содержание ДОФУК в левом стриатуме (рис. 2). Данный параметр отрицательно коррелирует с такими показателями, как уровень НА в правом стриатуме (который у нормоксических мышей выступал в роли ведущего узла второго кластера) и содержанием 5-ГИУК и в левом, и в правом гиппокампе (рис. 2, табл. 4). У мышей, подвергавшихся 10-минутной гипоксии с гиперкапнией, были отмечены положительные корреляции уровней НА в правом и левом гиппокампе, а также 5-ГИУК – в правом и левом гиппокампе и в коре больших полушарий (табл. 4). Другие аналогичные показатели, измеренные в правой и левой половинах мозга, не коррелировали между собой. Характерные для мозга “нормоксических” мышей корреляционные связи моноаминов и соответствующих метаболитов (рис. 1, табл. 3) распались, и через 10 мин после начала воздействия выявлялась единственная корреляция между содержанием ДА и ДОФУК в правом стриатуме (табл. 4). Существенную часть системы корреляционных связей между различными медиаторами на фоне 10-минутного гипоксического и гиперкапнического воздействия составляли взаимодействия норадреналин- и серотонинергических систем (табл. 4).

Систему корреляционных связей между параметрами, измеренными в мозге мышей, подвергшихся 10-минутному гипоксическому и гиперкапническому воздействию, оказалось возможным представить в виде неперекрывающегося графа, состоящего из одного крупного и трёх “остаточных” кластеров, включавших как положительные, так и отрицательные корреляции (рис. 2). Главный кластер в основном объединял параметры норадренергической и серотонинергической системы гиппокампа и стриатума между собой и с уровнями 5-ГИУК в левой и правой коре (рис. 2). Фактически, он представлял собой расширенный и усложнённый вариант второго кластера связей, выявленных у “нормоксических” мышей. В отличие от графа, характеризующего “нормоксическое” состояние (рис. 1), у мышей, подвергшихся 10-минутной гипоксии, главный кластер не включал параметры дофаминергической системы левой коры и правого стриатума, в него также не входило содержание 5-ГТ в коре больших полушарий. Большинство элементов, составлявших главный кластер у “нормоксических” мышей (рис. 1), через 10 мин после воздействия либо исчезли из системы корреляций, либо оказались в составе “остаточных” кластеров (рис. 2). Структуры остаточных кластеров указывают на перекрестные и, возможно, реципрокные взаимодействия между дофамин- и серотонинергическими системами коры и стриатума. Так, содержание 5-ГТ в правой коре положительно коррелирует с уровнем ГВК в левом стриатуме и отрицательно – с ДОФУК и ДА в правом стриатуме (рис. 2). Поскольку содержание 5-ГТ в правой коре не коррелировало с уровнем его метаболита (5-ГИУК) в данной структуре мозга, можно предположить, что в этом состоянии либо

снижен выброс серотонина в правой коре (что способствует его запасанию в гранулах), либо гипоксия начинает сказываться на интенсивности работы серотонинового транспортера, что ограничивает образование 5-ГИУК. Необходимо отметить, что при сравнении концентраций 5-ГТ и 5-ГИУК в коре у контрольных мышей и после 10-минутного гипоксического и гиперкапнического воздействия не было выявлено изменений ни самих параметров, ни их соотношения (табл. 2). Вместе с тем, у контрольных мышей содержание 5-ГТ в правом полушарии было меньше ($p < 0,01$), а соотношение 5-ГИУК/5-ГТ – больше ($p < 0,01$), чем в левом (табл. 2), что свидетельствует о повышенной активности серотонинергической системы правой коры в состоянии нормоксии. Таким образом, чем выше резерв серотонина в правой коре, тем ниже активность дофаминергической системы в правом стриатуме и выше – в левом. Также было обнаружено, что содержание ДА в левой коре отрицательно коррелировало с уровнем 5-ГТ в правом гиппокампе, который, в свою очередь, положительно коррелировал с уровнем 5-ГТ в правом стриатуме (табл. 4, рис. 2). Уровень ГВК в левой коре отрицательно коррелировал с содержанием 5-ГТ в левом гиппокампе. Следовательно, активность дофаминергической системы левой коры могла лежать в основе обнаруженного нами снижения уровня 5-ГТ в гиппокампе и стриатуме через 10 мин после начала воздействия (табл. 2).

У мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, была выявлена 31 значимая корреляция между исследованными параметрами, 15 из которых составили корреляции между показателями одной и той же, а 16 – разных сторон мозга (табл. 5). В структуре взаимодействий присутствовало 4 отрицательных корреляции, элементом каждой из которых было содержание 5-ГТ в одной из исследованных областей головного мозга (табл. 5). Один из кластеров взаимодействий целиком был сформирован из отрицательных корреляций (рис. 3а,б). Так, содержание 5-ГТ в правой коре отрицательно коррелировало с уровнем ДА в левом стриатуме. Этот показатель, в свою очередь, отрицательно коррелировал с уровнем 5-ГТ в правой коре, который формировал отрицательную связь с уровнем ДА в правом стриатуме (рис. 3). Таким образом, несмотря на отсутствие значимых корреляционных связей, данные свидетельствуют в пользу относительно синхронных изменений 5-ГТ в правой и левой коре, реципрокных по отношению с почти синхронными изменениями ДА в правом и левом стриатуме (рис. 3а,б).

Систему корреляционных связей между исследованными параметрами у мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, не удалось представить в виде неперекрывающегося графа. Рисунок 3а иллюстрирует структуру взаимодействий, включающую перекрывающиеся связи. Поскольку уровни 5-ГИУК во всех исследованных зонах мозга, исключая левый гиппокамп, коррелировали между собой (табл. 5, рис. 3а), при построении итогового графа было решено объединить соответствующие

элементы в одну точку. В результате этой операции главный кластер графа приобрел лаконичную структуру (рис. 3б), основным узлом которой является содержание 5-ГИУК в коре, стриатуме и правом гиппокампе. Необходимо отметить, что на протяжении развития реакции на гипоксию с гиперкапнией уровень 5-ГИУК ни в правом, ни в левом гиппокампе значимо не менялся, а содержание самого медиатора к 10-й мин снижалось, а ко времени гибели – возвращалось к уровню контроля именно в правом гиппокампе (табл. 2). В качестве других элементов главного кластера выступали показатели дофаминергической системы коры: НА – в стриатуме обеих сторон мозга и 5-ГТ – в левом стриатуме, между которыми были отмечены только положительные корреляции (рис. 3б). Кроме описанных кластеров, было выявлено ещё 3 остаточных кластера (рис. 3а,б).

Важно отметить, что у “нормоксических” мышей и животных после 10-минутного воздействия в структуре взаимодействий существенная доля приходится на корреляции между медиаторами (42,9% и 68,0% соответственно). У мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, большая часть всех корреляций приходится на связи между метаболитами (61,8%). Таким образом, синхронизация метаболических изменений в различных структурах переднего мозга в какой-то мере может служить знаком его гибели от гипоксии с гиперкапнией. Данные факты косвенно подтверждают наше предположение о том, что собственно метаболические последствия гипоксического и гиперкапнического воздействия начинают сказываться на состоянии мозга лишь к моменту гибели от гипоксии с гиперкапнией, а в первые две трети периода нарастающей гипоксии с гиперкапнией происходят активные процессы, которые, возможно, направлены на предотвращение негативных явлений, если пребывание в неблагоприятных условиях будет вовремя прекращено.

Необходимо отметить, что данные, представленные в настоящей работе, существенно отличаются от результатов нашего более раннего исследования, проведённого на мышах линии BALB/c, содержавшихся в группе [1]. По результатам этой работы, у мышей BALB/c к моменту гибели от гипоксии с гиперкапнией большинство изученных показателей снижается: уровень НА и ДА – в стриатуме, ДОФУК и ГВК – в коре и в стриатуме, 5-ГТ – в коре и в гиппокампе, 5-ГИУК – во всех исследованных структурах мозга [1]. Настоящее исследование показало, что у беспородных изолированных мышей снижение некоторых показателей обмена ДА (ГВК/ДА) и 5-ГТ (5-ГИУК/ГТ) происходило только в коре больших полушарий. В гиппокампе и стриатуме при нарастающей гипоксии с гиперкапнией показатели моноаминергических систем сначала возрастали, а к моменту гибели – снова уменьшались, возвращаясь к исходному уровню.

Кроме того, в отличие от животных линии BALB/c [1], у беспородных мышей-изолянтов некоторые показатели изменялись только с одной стороны: в гиппокампе и стриатуме, в основном, происходили правосторонние изменения, в то время

как в коре больших полушарий одни показатели менялись только справа (ДОФУК и 5-ГИУК/ГТ), а другие – только слева (ДА и ГВК/ДА). В отличие от мышей линии BALB/c, у которых при гипоксии с гиперкапнией содержание ДОФУК в правой коре снижалось, у беспородных мышей отмечалась тенденция к постепенному возрастанию этого показателя ($p=0,0728$, табл. 1). Таким образом, и у одной, и у другой линий мышей при гипоксии с гиперкапнией, очевидно, проявлялись изменения моноаминоксидазной активности в коре правого полушария. Необходимо отметить, что адаптация к условиям гипоксии и гиперкапнии является важной экологической особенностью грызунов, обитающих в норах [9]. Неоднозначность и порой даже противоречивость данных о влиянии гипоксии на моноаминергические системы головного мозга, по-видимому, связана с тем, что моноаминергические системы вовлечены в реакцию на гипоксию на разных уровнях. Во-первых, они участвуют как в регуляции функций бульбарного дыхательного центра [4, 10], так и в формировании двигательных паттернов, связанных с сокращением дыхательных мышц при физической, эмоциональной и речевой (у животных – вокализационной) нагрузке [11]. Во-вторых, гипоксия с гиперкапнией сопровождается развитием стрессового состояния [12], в то время как хорошо известно, что моноаминергические системы участвуют в формировании стрессорного ответа [13, 14]. В-третьих, моноаминергические системы сами страдают от гипоксии, и их резистентность к данному воздействию влияет на антигипоксическую устойчивость всего мозга [15]. Можно предположить, что изменения центральных моноаминергических систем отражают участие коры больших полушарий, гиппокампа и стриатума в механизмах адаптивной перестройки дыхательного ритма. Не исключено, что одной из причин более высокой устойчивости белых беспородных мышей к гипоксии с гиперкапнией является возможность включения механизмов произвольной регуляции дыхания.

В наших предыдущих работах было показано, что у белых беспородных мышей, погибших от гипоксии с гиперкапнией, снижается ДОФУК/ДА в левой коре и 5-ГИУК/5-ГТ – в правой [2, 3]. Для того, чтобы нивелировать общую реакцию моноаминергических систем на стресс, по-возможности, отделив её от регуляторных воздействий на дыхательный центр, в наших опытах мы использовали животных, подвергнутых стрессу длительной изоляции [3]. При этом мы полагали, что к моменту проведения основного эксперимента, эмоциональные изменения моноаминергических систем, связанные с помещением в стрессорные условия, будут относительно стабилизированы, и мы сможем наблюдать реакции моноаминергических систем на гипоксию, преимущественно направленные на адаптацию дыхания. У мышей, подвергнутых стрессу длительной социальной изоляции и “приученных” к периодическому пересаживанию в отдельные ёмкости, к моменту гибели было обнаружено только правостороннее снижение

5-ГИУК/5-ГТ [3]. Можно предположить, что изменения дофаминаергической системы в коре левого полушария ассоциированы со стрессом новой обстановки, а падение обмена серотонина в коре правого – собственно с гибелью от гипоксии с гиперкапнией. В настоящей работе показано, что у животных, “приученных” к обстановке эксперимента, в процессе гипоксии с гиперкапнией в левой коре также происходят изменения показателей дофаминаергической системы (снижение уровня ДА через 10 мин после начала воздействия). Однако ко времени гибели животных содержание ДА возвращается к исходному уровню, при этом соотношение ГВК/ДА оказывается достоверно меньше, чем через 10 мин гипоксии с гиперкапнией, но не отличается от уровня контроля. Таким образом, изменения, обнаруженные через 10 мин после начала воздействия, являются компонентом участия моноаминергических систем в рефлекторной реакции на гипоксию с гиперкапнией, а возвращение дофаминаергической системы к исходному состоянию и падение обмена 5-ГТ в правой коре после гибели животных оказываются результатом срыва регуляторных механизмов, направленных на нейтрализацию негативных последствий нарастающей гипоксии с гиперкапнией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у белых беспородных мышей моноаминергические системы относительно устойчивы к негативному воздействию гипоксии с гиперкапнией: сдвиги их показателей латерализованы и, по-видимому, связаны с рефлекторной реакцией мозга на изменение газового состава дыхательной смеси. Изменения параметров дофаминаергической системы в коре левого полушария отражают активную фазу этого процесса, в то время как снижение обмена 5-ГТ в правой коре после гибели животных, является результатом срыва рефлекторной регуляции дыхания, направленной на нейтрализацию негативных последствий снижения парциального давления кислорода и возрастания углекислого газа во вдыхаемом воздухе.

ВЫВОДЫ

1. У белых беспородных мышей, предварительно подвергнутых длительной социальной изоляции, в процессе воздействия острой гипоксии с гиперкапнией наиболее существенные изменения наблюдались через 10 мин после начала воздействия.
2. При гипоксии с гиперкапнией в гиппокампе и стриатуме происходили правосторонние изменения содержания моноаминов и их метаболитов, в то время как в коре больших полушарий изменения серотонинергической системы были правосторонними, а дофаминаергической – левосторонними.
3. Изменения дофаминаергической системы в левой коре больших полушарий под воздействием гипоксии с гиперкапнией предшествуют падению показателя обмена серотонина в правой коре.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все опыты были проведены в соответствии с правилами документа: “Европейская конвенция по защите позвоночных животных. Животные, используемые для экспериментов или для других научных целей”, Страсбург (1986).

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. (2014) Биомед. химия, **60**(2), 258-263. [Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., Bychkov E.R., Shabanov P.D. (2014) Biomed. khimiya, **60**(2), 258-263.]
2. 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**(3), 257-260. [Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., Kuritsyna N.A., Popkovskii N.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. (2018) Biomed. khimiya, **64**(3), 257-260.]
3. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Курицына Н.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. (2018) Биомед. химия, **64**(6), 511-516. [Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., Kuritsyna N.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. (2018) Biomed. khimiya, **64**(6), 511-516.]
4. Ведясова О.А. (2003) Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. Второй спецвыпуск, 174-181. [Vedyasova O.A. (2003) Vestnik SamGU – Yestestvennonauchnaya seriya, Vtoroy spetsvypusk, 174-181.]
5. 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. [Karpova I.V., Mikheev V.V., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. (2012) Obzory po klinicheskoi psikhofarmakologii i lekarstvennoi terapii, **10**(4), 42-48.]
6. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Lioudyno V.I., Zubareva O.E., Dambinova S.A. (2000) Neuroscience, **95**(1), 113-117.
7. Molochnikov I., Cohen D. (2014) Front. Syst. Neurosci., **8**, 110.
8. Stahl S.M. (2013) Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. Cambridge University Press.
9. Schaefer V.H., Sadleir R.M.F.S. (1979) Acta Theriol., **24**(21), 267-271.
10. Pena F., Ramirez J.M. (2002) J. Neurosci., **22**, 11055-11064.
11. Garcia A.J., Zanella S., Koch H., Doi A., Ramirez J.-M. (2011) Prog. Brain Res., **188**, 31-50.
12. Singh S., Cheong N., Narayan G., Sharma T. (2009) BMC Ecol., **9**, 6.
13. Sullivan R.M. (2004) Stress, **7**(2), 131-143.
14. Dremencov E., Gispan-Herman I., Rosenstein M., Mendelman A., Overstreet D.H., Zohar J., Yadid G. (2004) Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, **28**(1), 141-147.
15. Nakajima W., Ishida A., Takada G. (1999) Brain Res. Brain Res. Protoc., **3**(3), 252-256.

Поступила в редакцию: 17. 06. 2019.
После доработки: 14. 10. 2019.
Принята к печати: 17. 10. 2019.

THE TIME COURSE OF CHANGES IN THE STATE OF MONOAMINERGIC SYSTEMS IN THE BRAIN OF MICE UNDER THE ACUTE HYPOXIA WITH HYPERCAPNIA

I.V. Karpova^{1*}, V.V. Mikheev², V.V. Marysheva², N.A. Kuritsyna³, 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

In socially isolated male outbred albino mice, the changes of monoaminergic systems under acute hypoxia with hypercapnia were studied. In cerebral cortex, hippocampus and striatum of the right and left sides of the brain, the concentrations of norepinephrine, dopamine, serotonin and their metabolites – dihydroxyphenylacetic, homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic acids were investigated using the HPLC method. In isolated mice, which were not subjected to hypoxia with hypercapnia, higher levels of dopamine and serotonin in the left cortex were found. There was no asymmetry in monoamines and their metabolites in other studied brain structures. 10 min after the onset of exposure, acute hypoxia with hypercapnia resulted in a right-sided increase in norepinephrine levels and a decrease in dopamine levels in the striatum and serotonin levels in the hippocampus. In the cerebral cortex, 10 min after of hypoxic exposure beginning, there was a left-sided decrease in the dopamine content, while the original asymmetry found in the cortex of intact animals disappeared. In isolated mice perished of hypoxia with hypercapnia, almost all parameters returned to the control level. The exception was the ratio of serotonin metabolite level to the neurotransmitter, which in the right cortex became lower than in control animals. In white outbred mice, the brain monoaminergic systems are suggested to be relatively resistant to the negative consequences of hypoxia and hypercapnia, and corresponding shifts resulting in the reflex brain response to changes in the gas composition of the respiratory air.

Key words: hypoxia with hypercapnia; dopamine; serotonin; striatum; hippocampus; cerebral cortex; brain laterality

Received: 17.06.2019, revised: 14.10.2019, accepted: 17.10.2019.