

На правах рукописи

КОМЕЛЬКОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТСРОЧЕННЫХ
ДИСТРЕССОРНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖИВОТНЫХ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПОВ,
ПОДВЕРЖЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОМУ ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕМУ
ВОЗДЕЙСТВИЮ
(экспериментальное исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Екатеринбург - 2021

Работа выполнена в лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (ИИФ УрО РАН)

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

**Черешнев
Валерий Александрович**

доктор биологических наук, профессор

**Цейликман
Вадим Эдуардович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО
«Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России

**Давыдова
Евгения Валерьевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник кафедры нефрологии и эфферентной
терапии Федерального государственного
бюджетного военного учреждения высшего
образования «Военно-медицинская академия им.
С.М. Кирова» Министерства обороны Российской
Федерации

**Оникиенко
Сергей Борисович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО
«Оренбургский государственный медицинский
университет» Минздрава России

**Фролов
Борис Александрович**

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится 30 марта 2022 года в 10-00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН (620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20) и на сайте ИИФ УрО РАН (<http://iip.uran.ru>), с авторефератом – там же и на сайте ВАК РФ (<http://vak2.ed.gov.ru>).

Автореферат разослан «__» декабря 2021 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Развитие научно-технического прогресса может осложниться возникновением глобальных катастроф при одновременном бессилии и беспомощности человека перед стихийными бедствиями [Мрыхин В.В., 2000, Фалеев М.И., 2011, Stein M.B. et al., 2000, Summerfield D., 2001]. Известно, что именно хронический стресс рассматривается как одно из наиболее важных звеньев патогенеза «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые, аутоиммунные, аллергические, онкологические заболевания, психические расстройства и ряд других [Косенко Е.А., 2011, Тарабрина Н.В., 2014, Grinage B.D., 2003, O'Neill S. et al., 2014, Justice N.J. et al., 2015, Lolk M., 2016, Michopoulos V., 2017]. Развитию дистресса, как правило, предшествует пережитая психологическая травма или заболевание. Одним из ярких примеров развития дистресса является ПТСР (посттравматическое стрессовое расстройство), которое развивается в отдаленный период после завершения психотравмирующего события [Jovanovic T., 2012], выступающего в качестве пускового сигнала (триггера). Наличие триггера является диагностическим критерием для постановки диагноза согласно современной международной классификации болезней 10 пересмотра. Часто ПТСР диагностируется у участников боевых действий, у лиц, переживших драматические события в личной жизни, жертв насилия и т.д. Развившийся впоследствии хронический дистресс нейроэндокринной системы оказывает мощное, негативное влияние на организм. По мнению F. Matsuhisa (2014), именно хронический, а не острый психологический стресс, способен усиливать спонтанную агрегацию тромбоцитов независимо от содержания ионов Ca^{2+} в плазме крови [Matsuhisa F., 2014]. По данным ряда авторов, больные с ПТСР имеют повышенный риск нарушений со стороны коронарного кровообращения [Боева О.И. и соавт. 2006, Овомлинская М.Н., Амичба М.М., 2019, Шаптилей М.А., 2020, Turner J.H. 2013, Ahmadi N., 2014]. В частности, у больных с ПТСР чаще более чем в два раза фиксируется ишемическая болезнь сердца независимо от наличия других факторов, таких как образ жизни и

стандартные факторы риска, характерные для этого заболевания [Vaccarino V. et al., 2014].

При этом ПТСР выявляется у 2–5 % общего населения развитых стран [Жорняк Е.С., 2002, Stein M.B. et al., 1993, 2001]. В свою очередь, эпидемиологические исследования в Соединенных Штатах Америки показали, что частота ПТСР в популяции колеблется в пределах между 1-7,8 % [Mezey G., Robbins I., 2001], по мнению отдельных авторов, достигая 11,8 % [Mcquaid J.R. et al., 2001]. В то же время среди лиц, переживших серьезные стрессы и переживания, симптоматика ПТСР уже определяется в 50-75 % [Pervanidou P., 2020, Robles-García R., 2020]. В 2020 году на фоне пандемии, вызванной вирусом COVID-19, частота заболевших ПТСР в Китае варьировала от 18 % до 30 % [Anjum S. et al., 2020, Liu C.H. et al., 2020]. При этом выявлена зависимость распространенности ПТСР от характера травмы, пола, возраста, социально-культурных особенностей: у мужчин расстройство отмечается в 0,5 % случаев, у женщин – 1,2 % [Андрющенко А.В., 2000, Hensley L., 2008, Jakšić N., 2012, Farhood L, 2018]. Число страдающих ПТСР закономерно возрастает в группах риска (людей, проживающих в зонах повышенного риска стихийных бедствий, катастроф, военных конфликтов) до 73-92 % [Зубова Е.А., 1998, el Sarraj E., 1996].

Принципиально важно, что после стрессового воздействия ПТСР развивается далеко не у всех респондентов [Kessler R.C. et al, 1995]. У некоторых может отмечаться наличие отдельных симптомов, а у остальных – полная устойчивость к пережитому стрессу. Именно поэтому при исследовании ПТСР целесообразно осуществлять не только сопоставление между здоровыми и больными (в клинических исследованиях), релевантное сравнительному анализу параметров опытной и контрольной групп в экспериментальных исследованиях, но и исследовать механизмы развития чувствительности и устойчивости к перенесённому стрессу, выделяя отдельные группы. В клинических исследованиях для этой цели используются универсальные подходы на основе специализированных диагностических шкал, тогда как для экспериментальных исследований на лабораторных животных подобных систем не предложено.

Лаборатории, занимающиеся исследованием состояний ПТСР на животных моделях, сталкиваются с проблемой противоречивых данных. Это может объясняться наличием в общей выборке как чувствительных, так и резистентных к ПТСР особей, что будет давать разнонаправленные результаты в экспериментальных сериях. Именно поэтому деление общей выборки на фенотипы может существенно снизить вероятность ошибки при анализе экспериментальных данных.

Цель диссертационного исследования – выявить патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний чувствительного и резистентного фенотипов крыс, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию.

Задачи исследования

1. Определить основные паттерны поведенческих реакций в ответ на хроническое психотравмирующее воздействие в отдаленный период после его завершения.

2. Определить взаимосвязь паттернов поведенческих реакций и адаптационной стратегии с преобладающими типами активности микросомальных ферментов печени.

3. Оценить состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы путем сопоставления уровня циркулирующего кортикостерона с показателями стероидогенеза в надпочечниках и тканевого обмена глюкокортикоидов у чувствительного и резистентного фенотипов к хроническому психотравмирующему воздействию в отдаленный период после его завершения.

4. Определить содержание моноаминов-нейротрансмиттеров и их метаболитов в различных отделах головного мозга у чувствительного и резистентного фенотипов к хроническому психотравмирующему воздействию в отдаленный период после его завершения.

5. Выявить особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у животных чувствительного и резистентного фенотипов до начала хронического психотравмирующего воздействия.

6. Оценить возможность наступления отдаленных последствий хронического стресса и развития дистресса нейроэндокринной системы на основе изменений метаболического статуса и поведенческих стратегий животных.

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач были использованы поведенческие, биохимические, иммунологические, гистологические и статистические методы исследования.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе экспериментальных животных, использованных в экспериментах, полноте и широте литературного обзора, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statsoft Statistica v. 8.0 for Windows, глубоким и аргументированным анализе полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 10.09.2021 (приказ № 16а от 17 августа 2021 г.).

Основные положения работы представлены и обсуждены на конференциях различного уровня: Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017» (Санкт-Петербург, Россия, 2017), V съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, Россия, 2017), X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, Россия, 2018), 46th Annual Conference of the International Society of Psychoneuroendocrinology – Personalized Medicine in the Neurosciences – Genetics, Imaging, and Hormones (Miami, USA, 2016), 48th Annual Conference of the International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE) (Irvine, USA, 2018), X Юбилейной Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия», (Витебск, Беларусь, 2018), Twelfth Symposium On Catecholamines And Other Neurotransmitters In Stress (Smolenice, Slovakia, 2019), 49th Annual Conference of the International Society of Psychoneuroendocrinology – 50 Years of Psychoneuroendocrinology -

Returning to Where It All Began, (Milan, Italy, 2019), The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) (Athens, Greece, 2019).

Планирование научной работы, постановка цели и задач проводилось совместно с научными консультантами: академиком РАН, д.м.н., профессором В.А. Черешневым и д.б.н., профессором В.Э. Цейликманом.

Постановка теста «гексеналовый сон» проводилась на базе Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (г. Екатеринбург) совместно с д.б.н., профессором В.В. Котомцевым; гистологические исследования проводились в ФГБНУ НИИ морфологии человека (г. Москва) совместно с д.б.н. М.В. Кондашевской; исследования нейромедиаторов и их метаболитов проводилось в ФГБНУ Институте экспериментальной медицины под руководством к.м.н., доцента М.Н. Карпенко (г. Санкт-Петербург). Автор выражает искреннюю благодарность названным коллективам и сотрудникам.

Автор выражает огромную признательность и благодарность профессору, д.б.н. Е.Б. Манухиной, д.б.н. О.П. Черкасовой, DSc E. Dremencov за консультативную помощь при анализе экспериментальных данных.

Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в учебно-образовательную практику учреждений высшего образования осуществлено лично автором.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Чувствительный к психотравмирующему воздействию фенотип ассоциирован с использованием преимущественно пассивно-оборонительной поведенческой стратегии в момент предъявления стрессора и медленным типом микросомального окисления в печени, а резистентный к психотравмирующему воздействию фенотип ассоциирован с активно-оборонительной поведенческой стратегией на действие стрессора и быстрым типом микросомального окисления в печени.

2. Чувствительные к психотравмирующему воздействию животные характеризуются преобладанием 11β ГСДГ2-зависимого (11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа) пути метаболизма глюкокортикоидов, напротив, резистентные к психотравмирующему воздействию животные характеризуются доминированием СУР3А-зависимого типа метаболизма глюкокортикоидов до и в отдаленный период после эпизодов хронического предаторного стресса.

3. Сниженный уровень кортикостерона у животных, чувствительных к психотравмирующему воздействию, в отдаленный период после его завершения имеет стойкий характер и ассоциируется со сниженной способностью к восстановлению коры надпочечников, напротив, у резистентных к психотравмирующему воздействию животных снижение уровня кортикостерона носит транзиторный характер и ассоциируется с высокой способностью коры надпочечников к восстановлению.

4. Межфенотипические различия чувствительных и резистентных к психотравмирующему воздействию животных затрагивают показатели метаболизма моноаминов-нейротрансмиттеров в корковых и стволовых структурах мозга до и в отдаленный период после эпизодов хронического предаторного стресса.

Научная новизна работы. В ходе работы над диссертационным исследованием впервые получены следующие результаты:

- на экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс (патент на изобретение № 2746901) произведено разделение животных по устойчивости к хроническому психотравмирующему воздействию (ХПВ);
- проанализированы особенности поведенческого, нейроэндокринного и метаболического профилей у чувствительных и резистентных к ХПВ крыс;
- установлены механизмы развития гипокортикостероидемии в крови и надпочечниках у чувствительных и резистентных к психотравмирующему воздействию животных;
- установлена связь между механизмами развития гипокортикостероидемии и формированием поведенческих и метаболических изменений в отдаленный период после завершения эпизодов ХПВ;

- показано, что животные, отличающиеся по скорости микросомального окисления в печени, имеют различную предрасположенность к развитию ПТСР-подобного состояния;

- установлена связь между скоростью микросомального окисления, используемой копинг-стратегией и особенностями нейрометаболического профиля в различных отделах головного мозга до и в отдаленный период после завершения эпизодов психотравмирующего события;

- выявлена роль исходного состояния гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) в формировании чувствительного и резистентного фенотипа в ответ на ХПВ;

- показана эффективность использования гексеналового теста, прижизненно характеризующего интенсивность микросомального окисления печени, и оценки данных наиболее часто используемой копинг-стратегии для прогнозирования развития отсроченных последствий ХПВ.

Теоретическая и практическая значимость работы. В теоретическом плане работа расширяет уже существующие представления о молекулярных механизмах развития поведенческих расстройств, гипокортикоидного состояния в отдаленный период после завершения эпизодов ХПВ; дополняет существующие концепции о механизмах чувствительности и резистентности к действию стрессора. В практическом плане на основе полученных экспериментальных данных могут быть разработаны новые подходы для заблаговременного прогноза отдаленных последствий ХПВ. Возможность прогнозирования развития дистресс-синдрома задолго до психотравмы может быть использована в качестве персонифицированного подхода к превентивной коррекции и своевременному купированию этого патологического состояния в медицине. Предложенная модель посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс полезна для углубленного изучения механизмов чувствительности и резистентности к ХПВ, а также для выяснения причин неэффективности лечения ПТСР медикаментозными препаратами, которые используют в настоящее время.

Конкурсная поддержка. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-15-013418 от 19.05.2017 и бюджетной программой Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и

физиологии Уральского отделения Российской академии наук (*далее Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*), № Гос. регистрации – АААА-А21-121012090090-9.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры общей и клинической патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», в научно-исследовательскую деятельность лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН; лаборатории перспективных исследований молекулярных механизмов стресса и лаборатории молекулярно-генетических исследований здоровья и развития человека ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)». Получен патент на изобретение № 2746901 «Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс» (2020 г).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ общим объемом 9,7 печатных листов, из них 18 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных WoS и Scopus, получен патент на изобретение, 7 тезисов докладов в сборниках конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы», 3 глав собственных исследований, заключения и выводов, а также списка сокращений и списка литературы, включающего в себя 489 источников, из них 41 отечественный и 448 зарубежных. Работа содержит 31 таблицу, 45 рисунков.

Соответствие паспорту номенклатуры специальностей. Содержание диссертационной работы соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Лабораторные животные. В качестве экспериментальных животных использовали 301 особь крыс-самцов линии Wistar массой 200–250 г трехмесячного возраста. Животные содержались в условиях обычного лабораторного вивария с естественной сменой дня и ночи в стандартных условиях (ГОСТ Р 50258-92). Эксперименты проведены с учётом правил лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в Российской Федерации, разработанных в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах» N 86-ФЗ от 22.06.1998 (Собрание законодательства Российской Федерации от 29 июня 1998 г., N 26, ст. 3006; от 13 января 2003 г. N 2 ст. 167; от 10 января 2000 г., N 2, ст. 126; от 7 января 2002 г. (Часть I), N 1, ст. 2) и Положением о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 29.04.2002 N 284 (Собрание законодательства Российской Федерации, 6 мая 2002 г., N 18, ст. 1771). План исследования был одобрен Этическим комитетом Института иммунологии и физиологии УрО РАН, протокол № 08/19.

Экспериментальная модель. В качестве модели исследования хронического психотравматического стресса используется модель посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс (патент на изобретение № 2746901), согласно которой животных подвергают экспозициям «запаха хищника» в течение 10 суток по 10 мин ежедневно, с последующим содержанием в обычных условиях в течение 14 или 30 суток, после чего животные выводятся из эксперимента. Кошачий запах является стрессогенным фактором для лабораторных крыс, вызывая активацию в областях мозга, ответственных за защитное поведение [Staples L.G., et al., 2008].

Данная модель воссоздает основные нейроэндокринные, нейробиологические и нейрохимические изменения, наблюдаемые у больных ПТСР в клинике, и соответствует критериям достоверности трансляционных моделей [Verbitsky A. et al., 2020]. Согласно диагностическому и

статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) диагноз ПТСР определяется следующими критериями: критерий А – наличие психотравмирующего фактора (угроза смерти, серьезные травмы, домашнее/сексуальное насилие), критерий В – стойкие воспоминания (например, кошмары, навязчивые мысли и физиологические реакции при напоминании о травме), критерий С – избегание стимулов, связанных с травмой (например, избегание мыслей, людей, действий, предметов или ситуаций, вызывающих тревожные воспоминания), критерий D – отрицательные изменения в познании и настроении (например, диссоциативная амнезия, эмоциональное притупление, когнитивные искажения, социальная изоляция и ангедония), критерий E – изменения в возбуждении и реактивности (например, раздражительное и агрессивное поведение, безрассудное или саморазрушительное поведение, повышенная бдительность, чрезмерная реакция испуга, проблемы с концентрацией внимания и нарушение сна), критерий F – продолжительность симптомов более одного месяца (критерии В, С, D и E), критерий G – функциональные нарушения (например, социальные или профессиональные), критерий H – нарушение, не связанное с воздействием веществ или заболеваниями. Используемая модель соответствует большинству основных критериев, используемых при постановке диагноза ПТСР у человека (критерии А, С, D, E, F, H). Более того, настоящая модель отвечает всем критериям достоверности моделей, ранее определенных Yehuda and Antelman: 1) стрессор вызывает биологические и поведенческие реакции на психотравмирующее событие; 2) реакции зависят от интенсивности стрессора; 3) биологические изменения сохраняются и/или прогрессируют с течением времени; 4) поведенческие изменения являются двунаправленными; 5) ответы имеют индивидуальную вариабельность, обусловленную опытом, генетикой или и тем, и другим [Yehuda R., Antelman S., 1993].

Методы анализа изучаемых явлений в эксперименте. Для анализа изучаемых явлений были использованы тесты: «приподнятый крестообразный лабиринт», определение активной и пассивной оборонительной реакции, «гексеналовый сон», а также лабораторные методы исследования.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Тест проводился непосредственно перед выводом животных из эксперимента. Время тестирования 600 сек. Фиксируемые показатели: время пребывания и количество заходов в закрытые и открытые рукава лабиринта. Исходя из полученных данных, был определен индекс тревожности (ИТ), который характеризует наличие тревожных расстройств, вычисляемый по формуле [Cohen et al., 2008]: $ИТ = 1 - [(ВОР/ВТ + ЧЗОР/ОЧЗ)/2]$, где ВОР – время нахождения в открытых рукавах ПКЛ, ВТ – время тестирования в сек., ЧЗОР – число заходов в открытые рукава, ОЧЗ – общее число заходов в рукава.

Для определения возможности распределения крыс на фенотипические группы по ИТ был проведен двухэтапный кластерный анализ с автоматическим определением числа кластеров. Проведенный анализ показал, что по ИТ крысы распределяются на две фенотипические группы: «чувствительные к ПТСР» (ИТ >0,8) и «резистентные к ПТСР» (ИТ <0,8). Исходя из этого, сравнительному анализу подвергались следующие группы: 1-я – группа «Контроль» (интактные животные), 2-я – группа «ПТСРч», или «ПТСР-чувствительные» (животные, подверженные предаторному стрессу и демонстрирующие тревожную симптоматику), 3-я – группа «ПТСРр», или «ПТСР-резистентные» (животные, подверженные предаторному стрессу и не проявляющие тревожной симптоматики).

Определение копинг-стратегии в ответ на действие стрессора. Непосредственно в момент действия предаторного стресса фиксировали факт наличия или отсутствия поведенческих актов в ответ на стимул. При этом учитывали: реакции страха (замирания во время контакта с запахом кошки), исследовательские реакции (обнюхивания чашки Петри с кошачьей мочой), реакции избегания стимула (закапывание чашки Петри с кошачьей мочой вглубь подстилки), реакции бесстрашия (запрыгивание на чашку со стимулом), проявление агрессии (попытки разорвать марлю, покрывавшую чашку Петри).

По характеру поведенческого реагирования на действие предаторного стресса двухэтапным кластерным анализом животные были разделены на два фенотипа. Первый фенотип характеризовался доминированием пассивно-оборонительных реакций с преобладанием реакции страха (П – стратегия). Для

второго фенотипа были характерны активно-оборонительные поведенческие реакции в виде исследовательской деятельности, бесстрашия и агрессивности в отношении стимула (А-стратегия). Сформированы следующие группы: 1-я – группа «Контроль» (интактные животные), 2-я – «Животные с А-стратегией», 3-я – «Животные с П-стратегией».

Тест «гексеналовый сон» использовался для оценки метаболического статуса организма путем прижизненного определения активности изоферментов цитохрома P450. Гексенал вводили внутривентриально в дозе 60 мг/кг. Время сна оценивали с момента потери рефлекса переворачивания до момента его восстановления. Двухэтапным кластерным анализом животные были разделены по времени «гексеналового сна» на две фенотипические группы: «быстрые метаболизеры» (продолжительность сна менее 15 минут) и «медленные метаболизеры» (продолжительность сна более 15 минут). Далее были сформированы экспериментальные группы: 1-я – «Контроль быстрые метаболизеры», 2-я – «Контроль медленные метаболизеры», 3-я – «ПТСР быстрые метаболизеры», 4-я – «ПТСР медленные метаболизеры».

Лабораторные методы исследования.

Биохимические методы исследования. С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли: содержание кортикостерона (КОРТ), 11-дезоксикортикостерона (11ДОКА), 11-дегидрокортикостерона (11ДГКС), альдостерона в периферической крови и тканях надпочечников экспериментальных животных; содержание моноаминов-нейротрансмиттеров (норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов (ДОФУК – диоксифенилукусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолукусная кислота) в отделах головного мозга. Активность изоферментов 11βГСДГ в гомогенатах коры почек и ткани печени определяли согласно рекомендациям О.П. Черкасовой (2007). Спектрофотометрически по методу Omura T., Sato R (1964) определяли содержание цитохромов P450 и b5. Активность НАДФН-цитохром P450-редуктазы (КФ 1.6.2.4) определяли согласно рекомендациям И.И. Карузиной и А.И. Арчакова (1977).

Иммунологические методы исследования. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих

наборов проводили определение концентрации 6β -гидрокортикостерона (6β КOPT) в периферической крови и печени исследуемых животных (Blue Gene Biotech, Shanghai, China), гормонов АКТГ, ТТГ, Т3, Т4 в периферической крови (Cloud-Clone Corp, USA), цитокинов IL-6, IL-4 в периферической крови (Thermo Scientific, USA), ферментов альдостеронсинтазы, 11β -гидроксилазы в надпочечниках (Cloud-Clone Corp, USA). Исследование проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 (Switzerland), устройства для автоматической промывки планшетов Stat Fax 2600 (USA), шейкера-термостата ST-3M (Latvia). Методом вестерн-иммуноблоттинга определяли содержание белков теплового шока HSP70 в тканях головного мозга.

Гистологические методы исследования. Гистологические экваториальные срезы надпочечников толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, на каждом срезе производили 10 измерений толщины функциональных зон коркового вещества и диаметра кариона эндокриноцитов. Рассчитывали индекс функциональной активности (ИФА) адренокортикоцитов каждой зоны по формуле: $\text{ИФА} = (\text{ТФЗ} * \text{СДК}) / 100$, где ТФЗ – толщина функциональной зоны, СДК – средний диаметр кариона, рассчитанный по формуле: $\sqrt{\text{Мин} * \text{Макс}}$.

Статистические методы исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t-тест), однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (Turkey test) с предварительной проверкой выборки на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилкса). В случае ненормального характера распределения данных статистически значимые отличия определялись с использованием критериев непараметрической статистики. Статистические взаимосвязи изучали при помощи корреляционного анализа с расчётом коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона. Результаты во всех таблицах в случае нормального распределения представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), при ассиметричном распределении – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25%-75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности поведенческих реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия. Деление общей выборки по ИТ показало, что на 14 сутки после окончания воздействия к группе «ПТСРч» относится 38 % животных, к группе «ПТСРр» – 62 %, тогда как через 30 суток среди общей выборки 60 % приходится на «ПТСРч» животных и 40 % на «ПТСРр» крыс. Установлено наличие межфенотипических различий по ИТ через 14 и 30 суток после завершения ХПВ (таблица 1). У животных группы «ПТСРч» ИТ был достоверно выше на 14-е и 30-е сутки как по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$; $p < 0,001$, соответственно), так и по сравнению с группой «ПТСРр» ($p < 0,001$; $p < 0,001$, соответственно).

Таблица 1 – Индексы тревожности у животных чувствительного и резистентного фенотипов у испытуемых животных

Показатель/Группа	Контроль	ПТСРч	ПТСРр
Индекс тревожности через 14 суток	0,69±0,10 n=53	0,85±0,04* n=39	0,71±0,10# n=63
Индекс тревожности через 30 суток	0,78±0,01 n=40	0,83±0,01* n=24	0,63±0,02 * # n=16

*Примечание: ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

У крыс из группы «ПТСРр» ИТ на 14 сутки после завершения воздействия достоверно не отличался от контрольных значений, а на 30 сутки был относительно ниже показателей контрольных крыс ($p < 0,001$). Наблюдаемые изменения в поведенческих реакциях чувствительных и резистентных животных после завершения ХПВ носят устойчивый характер и не исчезают даже через 30 суток после их завершения. Таким образом, ПТСРч животные характеризуются повышенным уровнем тревожности, тогда как у ПТСРр крыс уровень тревожности сопоставим с контрольными значениями, либо снижен, что может говорить об устойчивости этой группы к экспериментальному травматическому стрессу.

При анализе группы «ПТСРч» были выделены животные с наиболее ярко выраженной тревожной симптоматикой (ИТ > 0,85), свидетельствующей

о развитии психопатологии. Процент животных с ПТСР-подобным состоянием среди группы «ПТСРч» на 14 сутки составил 44 % животных, а на 30 сутки – 38 %.

Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия. Результаты настоящего исследования, характеризующие особенности метаболизма моноаминов-нейротрансмиттеров в ключевых корковых и стволовых структурах мозга у чувствительных и резистентных к ХПВ крыс, приведены в *таблице 2*.

Таблица 2 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в различных отделах головного мозга у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель, пг/мг ткани /Группа	Контроль	ПТСРч	ПТСРр
	<i>Неоокортекс</i>		
	n = 9	n = 5	n = 5
НА	252 (234,5; 328,5)	643 (235; 780)	712 (302,5; 755,5) *
5-НТ	412 (301; 433)	238 (193,5; 275) *	344 (284; 382,5)
5-ГИУК	139 (115,5; 149)	85 (57,5; 107) *	133 (103,5; 207) #
	<i>Гиппокамп</i>		
	n = 9	n = 5	n = 5
НА	650 (400; 772,5)	860 (680; 1025) *	900 (695; 1075) *
ДА	530 (440; 575)	89 (62,5; 360) *	480 (434; 585) #
ДОФУК	260 (200; 310)	550 (425; 640) *	247 (202,5; 312) #
ГВК	190 (165; 210)	85 (52,5; 110) *	85 (20; 140) *
5-НТ	180 (110; 195)	75 (60; 90) *	150 (105; 195) #
	<i>Гипоталамус</i>		
	n = 9	n = 5	n = 5
ДА	475 (405; 500)	335 (165; 427) *	397 (326,5; 441,5)
	<i>Средний мозг</i>		
	n = 16	n = 10	n = 9
5-НТ	1058,30±50,28	830,60±34,17*	1234,5±102,7#
5-ГИУК	594,25±42,17	434,40±16,38*	510,89±35,21

*Примечание: НА – норадреналин; ДА – дофамин; ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота; ГВК – гомованилиновая кислота; 5НТ – серотонин; 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота; ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Анализ данных показал повышение содержания НА в неокортексе и гиппокампе как чувствительных (группа «ПТСРч»: гиппокамп $p=0,03$), так и резистентных крыс (группа «ПТСРр»: кора $p=0,03$; гиппокамп $p=0,02$) относительно контроля через 14 суток после завершения ХПВ.

У ПТСРч животных отмечено снижение содержания ДА в гипоталамусе относительно контроля ($p=0,01$), а также в гиппокампе относительно контроля ($p=0,0002$) и ПТСРр крыс ($p=0,0007$). При этом в гиппокампе одновременно со снижением концентрации ДА повысилась концентрация ДОФУК ($p=0,0002$) и снизилась концентрация ГВК ($p=0,0009$), что привело к повышению метаболического индекса дофамина. Животные группы «ПТСРч» имели скорость обмена дофамина в гиппокампе в 6 раз выше, чем животные контрольной группы ($p=0,0004$), и в 8 раз выше, чем животные группы «ПТСРр» ($p=0,0006$).

В неокортексе, гиппокампе и в среднем мозге ПТСРч крыс концентрация серотонина снижена относительно контрольных значений ($p=0,004$; $p=0,004$; $p=0,03$, соответственно), при этом в коре и среднем мозге отмечен сниженный уровень 5-ГИУК ($p=0,03$; $p=0,03$, соответственно).

Особенности метаболизма глюкокортикоидов у животных чувствительного и резистентного фенотипов в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия. Снижение КОРТ через 14 суток в ответ на ХПВ характерно как для чувствительных ($p=0,01$), так и резистентных ($p=0,0002$) животных по сравнению с контролем (*рисунок 1А*). Однако следует отметить, что уровень КОРТ у резистентных к ХПВ животных в 2 раза ниже, чем у ПТСРч крыс ($p=0,03$).

Снижение концентрации КОРТ в крови, спустя 14 суток после завершения ХПВ, синхронизировано со снижением его концентрации в надпочечниках только у резистентных крыс ($p=0,01$), в то время как у крыс группы «ПТСРч» его содержание статистически значимо не отличалось от контроля (*таблица 3*).

В надпочечниках ПТСРч крыс отмечено снижение уровня 11ДГКС относительно контроля ($p=0,04$). 11ДГКС является тканевым метаболитом кортикостерона по 11 β ГСДГ2-зависимому пути. Вероятно, ингибирование

тканевого метаболизма глюкокортикоидов в надпочечниках ПТСРч крыс снижает выраженность гипокортицизма.

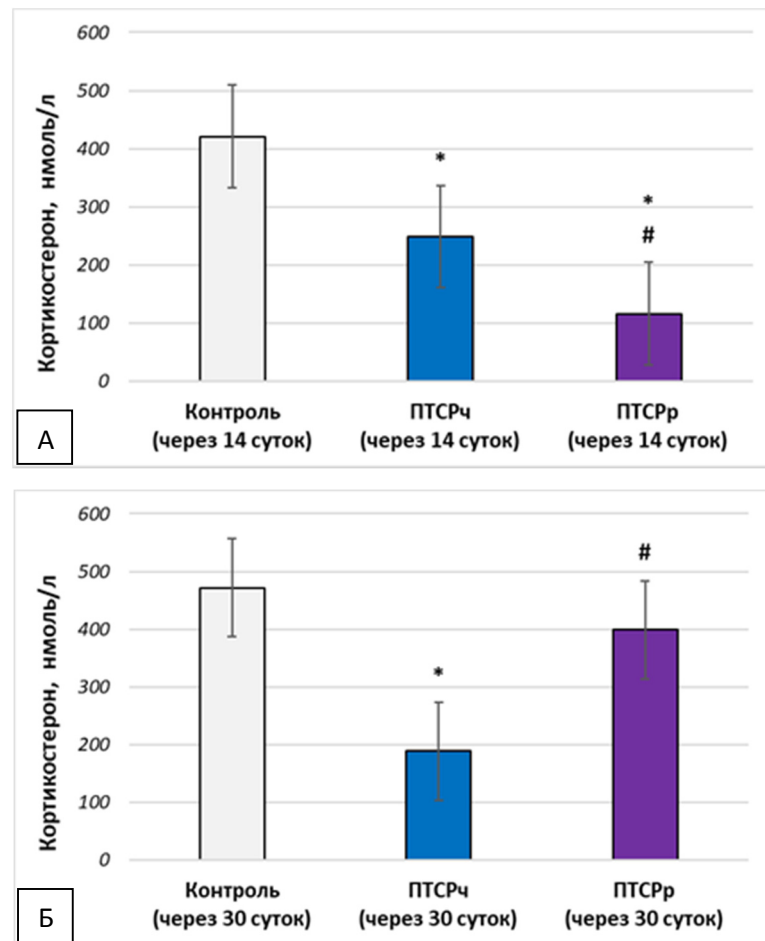


Рисунок 1 – Содержание кортикостерона в плазме крови у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия (А – через 14 суток, Б – через 30 суток)

*Примечание: ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Через 30 дней после завершения ХПВ концентрация КОРТ плазмы крови (рисунок 1Б) и надпочечников чувствительных к ПТСР животных снижена как относительно показателей контрольных животных ($p=0,005$; $p=0,04$, соответственно), так и относительно показателей ПТСРр крыс ($p=0,04$; $p=0,003$, соответственно). Вместе с тем, у ПТСРч крыс сниженный уровень КОРТ в надпочечниках сочетался со сниженной концентрацией его предшественника 11ДОКА ($p=0,03$). Этот факт свидетельствует об угнетении стероидогенеза у данного фенотипа стрессированных животных.

Таблица 3 – Показатели метаболизма кортикостерона в надпочечниках у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия (ХПВ)

Показатель, нг/ Группа	Контроль n=10	ПТСРч n=6	ПТСРр n=9
<i>Эффекты ХПВ через 14 суток</i>			
КОРТ	642,5 ± 108,4	443,17 ± 32,49	299,22 ± 59,08 *
11ДОКА	114,10 ± 20,45	77,67 ± 8,69	104,00 ± 11,68
11ДГКС	57,90 ± 5,70	39,50 ± 2,47 *	42,78 ± 4,17
<i>Эффекты ХПВ на 30 суток</i>			
	Контроль n=20	ПТСРч n=11	ПТСРр n=8
КОРТ	472,00 ± 65,25	250,56 ± 41,85*	572,70 ± 104,99 #
11ДОКА	177,45 ± 29,83	112,67 ± 8,21 *	180,90 ± 17,17 #
11ДГКС	92,36 ± 12,36	53,50 ± 9,03 *	113,50 ± 20,08 #

*Примечание: КОРТ – кортикостерон; 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон; 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон; ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Снижение уровня 11ДГКС отмечалось у животных группы «ПТСРч» по сравнению с контрольными ($p=0,04$), а также животными, устойчивыми к стрессовому воздействию ($p=0,008$).

Снижение концентрации КОРТ в крови и надпочечниках спустя 14 и 30 суток после завершения ХПВ связано с морфофункциональным состоянием коры надпочечников (таблица 4). На 14 сутки на фоне ХПВ отмечалось уменьшение толщины коркового слоя надпочечников у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»: $p=0,0001$; «ПТСРч»: $p=0,0001$). Обнаружено, что у резистентных к ХПВ крыс наблюдается истончение капсулы как по сравнению с контрольными животными ($p=0,0001$), так и по сравнению с животными группы «ПТСРч» ($p=0,0009$). Установлено утолщение промежуточной зоны у животных группы «ПТСРр» по сравнению с контролем ($p=0,0001$) и ПТСРч крысами ($p=0,0001$). Толщина пучковой зоны снижена у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»: $p=0,0001$; «ПТСРч»: $p=0,0001$, соответственно).

Для оценки уровня функционирования кортикоцитов определялся средний диаметр кариона (СДК), указывающий на степень гипер- или гипотрофии клеток. Установлено снижение значения СДК промежуточной и пучковой зон у «ПТСРч» крыс по сравнению с контрольными животными

($p=0,004$ и $p=0,0001$, соответственно) и крысами группы «ПТСРр» ($p=0,01$ и $p=0,0001$, соответственно).

Таблица 4 – Показатели морфофункционального исследования коркового слоя надпочечников крыс у животных чувствительного и резистентного фенотипов после завершения хронического психотравмирующего воздействия (ХПВ)

Показатель, мкм /Группа	Контроль	ПТСРч	ПТСРр
<i>Эффекты ХПВ через 14 суток</i>			
Толщина коры	1094,10 ± 50,97 n=22	689,61 ± 16,28 * n=15	694,99 ± 12,07 * n=16
Толщина капсулы	12,85 ± 0,68 n=22	10,84 ± 0,56 n=15	7,25 ± 0,45 * # n=16
Толщина пучковой зоны	421,34 ± 26,6 n=22	209,95 ± 5,93 * n=15	219,03 ± 7,34 * n=16
Толщина промежуточной зоны	17,12 ± 0,69 n=22	18,25 ± 0,91 n=15	42,37 ± 1,17 * # n=16
СДК пучковой зоны	5,46 ± 0,06 n=27	4,72 ± 0,12 * n=22	5,53 ± 0,06 # n=26
СДК промежуточной зоны	4,89 ± 0,07 n=27	4,21 ± 0,25 * n=18	4,85 ± 0,10# n=18
<i>Эффекты ХПВ через 30 суток</i>			
	n=16	n=10	n=6
Толщина коры	788,77 ± 18,68	591,07 ± 15,16 *	548,13 ± 20,63 *
Толщина капсулы	10,96 ± 0,53	10,06 ± 0,56	8,17 ± 0,86 *
Толщина пучковой зоны	400,23 ± 12,52	256,94 ± 10,80 *	229,09 ± 16,75 *
Толщина промежуточной зоны	18,56 ± 1,03	25,83 ± 88 1,23 *	33,72 ± 1,37 * #
СДК пучковой зоны	5,55 ± 0,09	4,99 ± 0,13 *	5,64 ± 0,12
СДК промежуточной зоны	4,97 ± 0,10	3,99 ± 0,34 *	4,99 ± 0,14 #

*Примечание: СДК – средний диаметр кариона; ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Спустя 30 суток после ХПВ, толщина коркового слоя надпочечников и пучковой зоны оставалась сниженной у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»: $p=0,0001$ и $p=0,0001$; «ПТСРч»: $p=0,0001$ и $p=0,0001$, соответственно). Установлено истончение капсулы у резистентных к психотравматическому стрессу крыс по сравнению с контрольными животными ($p=0,01$). На 30 сутки толщина промежуточной зоны увеличивалась у обоих фенотипов по сравнению с контролем («ПТСРр»:

$p=0,0001$; «ПТСРч»: $p=0,0003$), но необходимо отметить, что у резистентных животных она была на 31% больше, чем у группы «ПТСРч» ($p=0,001$).

Сниженный уровень кортикостерона благоприятствует реализации эффектов провоспалительных цитокинов, которые являются триггерами как локальных воспалительных реакций, так и системного воспаления [Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2001]. Результаты настоящего исследования демонстрируют повышение концентрации IL-6 на фоне сниженного кортикостерона у чувствительных к психотравматическому стрессу животных в 3,7 раза по сравнению с контрольными ($p=0,0001$) и в 2,5 раза по сравнению с крысами группы «ПТСРр» ($p=0,0001$) (таблица 5). У животных группы «ПТСРр» уровень IL-6 достоверно выше контроля ($p=0,004$), но повышение является менее выраженным, чем у ПТСРч животных.

Таблица 5 – Содержание цитокинов IL-6 и IL-4 в плазме крови у животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

Показатель, пг/мл /Группа	Контроль n=11	ПТСРч n=9	ПТСРр n=18
IL-6	16,46 ± 2,18	61,00 ± 1,47 *	24,81 ± 1,59 * #
IL-4	0,89 ± 0,07	0,42 ± 0,03 *	0,68 ± 0,05 * #

*Примечание: ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Содержание IL-4 в крови животных группы «ПТСРч» в 2 раза ниже по сравнению с контролем ($p=0,0001$) и в 1,6 раз с крысами группы «ПТСРр» ($p=0,006$). Достоверное снижение концентрации IL-4 по сравнению с контролем наблюдалось у группы «ПТСРр» ($p=0,01$), но было менее значительным, чем у ПТСРч животных.

ПТСРр животные также характеризуются повышенной экспрессией стресс-белка HSP70 как относительно контроля ($p = 0,0009$), так и животных группы «ПТСРч» ($p=0,0001$) (рисунок 2). HSP70 обладает цитопротекторным действием и играет ключевую роль в развитии феномена адаптационной стабилизации структур в ходе адаптации к стрессу.

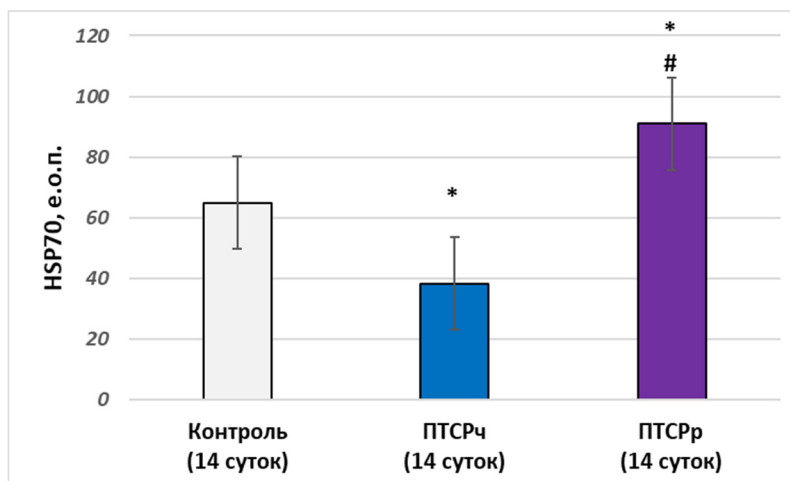


Рисунок 2 – Содержание HSP70 в головном мозге животных чувствительного и резистентного фенотипов через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия

*Примечание: е.о.п. – единицы оптической плотности; ПТСРч – крысы, чувствительные к хроническому психотравмирующему воздействию; ПТСРр – крысы, резистентные к хроническому психотравмирующему воздействию; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСРч».*

Особенности поведенческих реакций крыс в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия, отличающихся по копинг-стратегии в момент предъявления стрессора.

Исследование ИТ показало, что животные с А-стратегией демонстрируют снижение тревожности в отдаленный период после ХПВ по сравнению с животными с П-стратегией ($p=0,004$) и контролем ($p=0,005$) (контроль: $0,67 \pm 0,02$, животные с А-стратегией: $0,57 \pm 0,03$, животные с П-стратегией: $0,70 \pm 0,03$). При сопоставлении ИТ с используемой копинг-стратегией установлено, что животные, использующие активно-оборонительную стратегию, характеризовались наиболее низким уровнем тревожности в отдаленный период после ХПВ и, напротив, использование пассивно-оборонительной стратегии приводило к развитию высокой тревожности. На основании этого наблюдения можно отметить наличие связи между этими параметрами.

Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора. В ПФК стрессированных крыс отмечено повышение концентрации НА относительно контроля независимо от

используемой адаптационной стратегии (А-стратегия: $p=0,0001$; П-стратегия: $p=0,0001$) (таблица 6).

Таблица 6 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в различных отделах головного мозга через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель, пг/мг ткани /Группа	Контроль n = 32	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
	<i>Префронтальная кора</i>		
НА	275,7±16,6	534,6±127,5	565,6±108,0*
5-ГИУК	184,9±3,3	168,8±2,6 *	183,1±5,2
	<i>Гиппокамп</i>		
ДА	488,8±8,6	354,5±26,9 *	392,7±29,6*
ДОФУК	235,8±4,6	169,6±16,9 *	194,1±16,9*
	<i>Стриатум</i>		
ДА	5403,8±132,0	6270,8±104,7*	6515,3±157,4*
ДОФУК	881,2±19,5	1014,4±24,4 *	965,8±24,6 *
ГВК	517,9±23,8	600,0±32,6	697,1±35,2*
5-НТ	267,9±4,2	236,5±5,2 *	247,4±5,1 *
5-ГИУК	551,0±7,5	472,6±9,9 *	496,4±12,0*

*Примечание: НА – норадреналин; ДА – дофамин; ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота; ГВК – гомованилиновая кислота; 5НТ – серотонин; 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота; Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Напротив, в отношении метаболизма серотонина в ПФК прослеживается отчетливая связь с используемой в момент стресса адаптационной стратегией. Только у животных с А-стратегией отмечено достоверное снижение концентрации продукта метаболизма серотонина – 5-ГИУК ($p=0,004$). В связи с этим, у крыс с А-стратегией в ПФК снижен метаболический индекс серотонина, характеризующий его обратный захват, как относительно контроля ($p=0,0002$), так и по сравнению с животными с П-стратегией ($p=0,01$) (рисунок 3). Повышение обратного захвата серотонина в ПФК играет ключевую роль в механизме развития ПТСР, поэтому можно предположить, что изменения его обмена у животных с А-стратегией, вероятно, вовлечены в купирование тревожности.

В стриатуме стрессированных животных установлено снижение уровня серотонина (А-стратегия: $p=0,0001$; П-стратегия: $p=0,01$) и его метаболита

5- ГИУК (А-стратегия: $p=0,0001$; П-стратегия: $p=0,0007$) относительно контроля у обоих фенотипов.

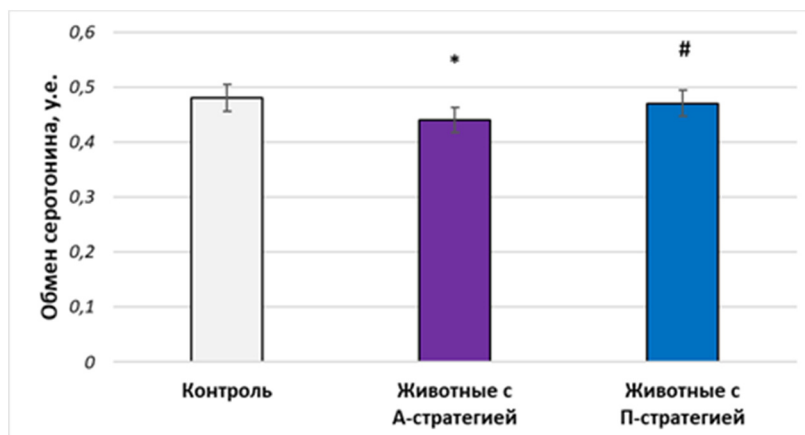


Рисунок 3 – Скорость обмена серотонина в префронтальной коре через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; у.е. – условные единицы; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль»; # – статистически достоверные отличия от группы «Животные с А-стратегией».*

В гиппокампе стрессированных животных через 14 суток после ХПВ концентрация ДА и его метаболита ДОФУК снижались относительно контроля как у крыс, использовавших А-стратегию ($p=0,0001$; $p=0,0002$, соответственно), так и у крыс, использовавших преимущественно П-стратегию ($p=0,004$; $p=0,0003$, соответственно) в момент предъявления запаха хищника. В отличие от гиппокампа, в стриатуме концентрации ДА и его метаболитов были повышены по сравнению с контролем у обоих фенотипов ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$, соответственно). У животных с А-стратегией отмечено повышение в 1,2 раза только одного метаболита дофамина – ДОФУК ($p = 0,0002$), тогда как у животных с П-стратегией выявлено повышение обоих метаболитов – ДОФУК в 1,1 раза ($p = 0,04$) и ГВК в 1,3 раза ($p = 0,0004$). Таким образом, у крыс, использовавших в ходе воздействий П-стратегию, активация метаболизма дофамина более выражена чем у крыс, использовавших А-стратегию.

Особенности метаболизма глюкокортикоидов после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных,

отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора. Исследование КОРТ в крови животных, разделенных по копинг-стилю, показало его снижение у обоих фенотипов относительно контрольных значений (А-стратегия & контроль: $p=0,002$; П-стратегия & контроль: $p=0,04$) (рисунок 4).

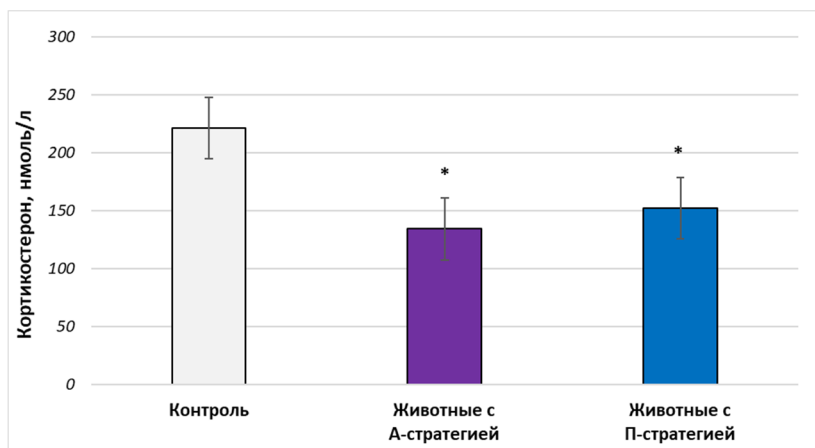


Рисунок 4 – Содержание кортикостерона в плазме крови через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

*Примечание: Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».*

Установлено, что в надпочечниках снижение уровня КОРТ по сравнению с контролем наблюдалось только у животных с А-стратегией ($p=0,001$) (таблица 7). Предположение об угнетении стероидогенеза у крыс с А-стратегией не подтвердилось в связи с отсутствием достоверных отличий от контроля по уровню предшественника кортикостерона – 11ДОКА и содержанию ключевого фермента синтеза глюкокортикоидов – 11 β -гидроксилазы. Сниженный уровень КОРТ в крови, вероятно, связан с активацией тканевого метаболизма глюкокортикоидов. Установлено, что крысы с А-стратегией характеризовались повышенным уровнем 6 β КОРТ в крови по сравнению с контролем ($p=0,02$), тогда как у животных, предпочитавших П-стратегию, обнаружено повышение содержания 11ДГКС в крови относительно контроля ($p=0,03$). У животных с П-стратегией в надпочечниках отмечено повышенное содержание фермента 11 β ГСДГ2 по сравнению с животными, использовавшими А-стратегию ($p=0,0005$). Таким

образом, животные, отличающиеся по копинг-стилю в момент предъявления стимула, различны по метаболизму глюкокортикоидов. У животных с А-стратегией преобладает СУРЗА-зависимый путь, а у животных с П-стратегией – 11 β ГСДГ2-зависимый путь.

Таблица 7 – Показатели метаболизма кортикостерона в надпочечниках, плазме и печени через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, отличающихся копинг-стратегией в момент предъявления стрессора

Показатель/Группа	Контроль n = 32	Животные с А-стратегией n = 20	Животные с П-стратегией n = 14
<i>Надпочечники</i>			
КОРТ, нг	597,3 \pm 74,5	298,29 \pm 30,44 *	474,82 \pm 25,62
11ДОКА, нг	98,45 \pm 10,84	125,39 \pm 15,98	86,25 \pm 9,99
11 β -Гидроксилаза, нг/мл	7,71 \pm 0,46	8,42 \pm 0,39	8,74 \pm 0,54
11ДГКС, нг	51,08 \pm 4,24	40,69 \pm 2,72	47,42 \pm 1,65
<i>Плазма крови</i>			
11ДГКС, нмоль/л	2,70 \pm 0,64	3,56 \pm 0,85	6,31 \pm 1,72 *
6 β КОРТ, нмоль/л	0,42 \pm 0,03	0,62 \pm 0,10 *	0,54 \pm 0,03
<i>Печень</i>			
6 β КОРТ, нмоль/л	0,23 \pm 0,02	0,24 \pm 0,03	0,25 \pm 0,04

Примечание: КОРТ – кортикостерон; 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон; 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон; 6 β КОРТ – 6 β -гидроксикортикостерон; Животные с А-стратегией – крысы с активно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; Животные с П-стратегией – крысы с пассивно-оборонительной реакцией на предъявление стимула; * – статистически достоверные отличия от группы «Контроль».

Высокая активность 11 β ГСДГ1 характерна только для животных с А-стратегией ($p=0,02$) и может быть вовлечена в регуляцию уровня КОРТ в крови при стрессе. Следует отметить, что общей чертой между СУРЗА-зависимым монооксигенированием и 11 β ГСДГ1-зависимой конвертацией неактивного 11-дегидрокортикостерона в активный кортикостерон является их потребность в НАДФН как кофактора, основным источником которого является пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы.

Особенности поведенческих реакций крыс в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия, разделенных по метаболическому статусу. Установлено, что быстрые и медленные метаболизеры отличались по ИТ. Животные группы «Контроль медленные метаболизеры (ММ)» имели более высокий ИТ, чем животные группы «Контроль быстрые метаболизеры (БМ)» (контроль ММ: 0,71 \pm 0,02, контроль

БМ: $0,65 \pm 0,02$; $p=0,04$). ХПВ приводило к еще большему снижению ИТ у быстрых метаболизеров по сравнению с соответствующей контрольной группой (контроль БМ: $0,65 \pm 0,02$, ПТСР БМ: $0,56 \pm 0,02$; $p=0,01$). Таким образом, ХПВ оказывает анксиолитическое действие только на БМ, а ММ составляют группу риска развития тревожной симптоматики.

Особенности нейромедиаторного обмена в различных отделах головного мозга в отдаленный период после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу. Установлено, что исходно у БМ уровень норадреналина в ПФК выше, чем у ММ ($p=0,007$). ХПВ вызывало достоверное повышение содержания НА у обоих фенотипов относительно соответствующих контрольных групп ($p=0,0001$; $p=0,0001$), однако животные с медленным типом метаболизма имели более выраженный подъем норадреналина на ХПВ (таблица 8). В гиппокампе и среднем мозге при сравнении контрольных групп у БМ отмечен более низкий уровень НА, чем у ММ ($p=0,0001$; $p=0,04$, соответственно). ХПВ способствовало повышению концентрации НА в гиппокампе только у БМ ($p=0,001$), тогда как у ММ приводило к его снижению в среднем мозге ($p=0,01$).

В гиппокампе не обнаружено межфенотипических отличий по базальным уровням дофамина и ДОФУК, тогда как концентрация базального ГВК у ММ была в 1,4 раза выше, чем у БМ ($p=0,0001$). ХПВ приводило к снижению концентраций ДА и его метаболита ДОФУК у животных с быстрым типом метаболизма ($p=0,0001$ и $p=0,001$, соответственно), в то время как у медленных снижало уровень ГВК ($p=0,002$). В стриатуме исходные уровни дофамина, ДОФУК и ГВК у ММ были выше, чем у БМ ($p=0,0001$; $p=0,001$ и $p=0,01$, соответственно). Эффекты ХПВ оказывали влияние на метаболизм ДА в стриатуме только у БМ. Так, по сравнению с группой «Контроль БМ» у животных группы «ПТСР БМ» наблюдалось повышение в 1,2 раза уровней ДА ($p=0,0001$), ДОФУК ($p=0,0001$) и ГВК ($p=0,004$).

Установлено, что в гипоталамусе концентрация базального ГВК у ММ достоверно выше, чем у БМ ($p=0,0005$). Через 14 суток после завершения эпизодов ХПВ отмечено достоверное снижение концентрации ДОФУК как для БМ, так и для ММ по сравнению с соответствующими контролями ($p=0,002$,

$p=0,0001$, соответственно). Снижение концентрации ГВК наблюдалось только у стрессированных ММ ($p=0,002$).

Таблица 8 – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов в различных отделах головного мозга через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель, пг/мг ткани /Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ n = 22	ММ n = 10	БМ n = 22	ММ n = 12
<i>Префронтальная кора</i>				
НА	423,4±5,2	388,8±10,1 +	498,90±6,31 *	511,50±6,66*
5-ГИУК	188,6±4,3	176,8±3,3	171,55±4,06 *	180,33±3,44
<i>Гиппокамп</i>				
НА	662,3±15,2	825,2±15,6 +	764,5±18,1 *	754,7±33,9
ДА	493,6±11,7	478,4±9,3	360,6±25,2 *	388,0±33,6
ДОФУК	236,8±6,3	233,6±5,1	173,1±15,6 *	191,8±19,8
ГВК	145,4±6,6	199,2±7,5 +	164,3±5,1	155,3±7,8 *
<i>Стриатум</i>				
ДА	5075,1±127,2	6127,2±156,7 +	6247,6±81,2 *	6598,7±198,0
ДОФУК	837,8±19,9	976,6±26,5 +	1024,7±21,0 *	938,7±26,5
ГВК	468,7±16,9	626,0±53,7 +	604,0±32,2 *	706,0±33,2
5-НТ	275,5±3,3	251,4±9,9 +	234,0±4,9 *	253,8±3,9 #
5-ГИУК	555,6±8,4	541,0±15,6	462,5±8,6 *	518,8±8,7 #
<i>Гипоталамус</i>				
ДОФУК	61,2±0,8	63,8±2,1	56,5±0,8 *	54,8±0,5 *
ГВК	28,2±0,4	33,0±1,8+	27,2±0,5	28,3±0,8 *
<i>Средний мозг</i>				
НА	363,8±10,3	405,0±10,5 +	351,9±7,9	353,2±8,9 *

*Примечание: НА – норадреналин; ДА – дофамин; ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота; ГВК – гомованилиновая кислота; 5НТ – серотонин; 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота; БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени; ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени; + – статистически достоверные отличия между контрольными группами; * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСР БМ».*

В ПФК контрольных и стрессированных метаболизеров отсутствовали достоверные отличия по уровню серотонина. Однако ХПВ изменял метаболизм серотонина только у БМ, снижая содержание 5-ГИУК ($p=0,01$). В стриатуме исходная концентрация серотонина была достоверно ниже у ММ, чем у БМ ($p=0,01$). ХПВ привел к снижению уровня как самого серотонина, так и его метаболита 5-ГИУК только у БМ ($p=0,0001$; $p=0,0001$, соответственно). Значительное снижение этих показателей у стрессированных

БМ привело к достоверному различию между группами «ПТСР БМ» и «ПТСР ММ» (серотонин: $p=0,04$, 5-ГИУК: $p=0,001$).

Особенности метаболизма глюкокортикоидов после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных, разделенных по метаболическому статусу. Установлено, что у ММ базальный уровень КОРТ в 1,4 раза выше, чем у БМ ($p=0,02$). ХПВ приводило к снижению кортикостерона как у ММ ($p=0,01$), так и БМ ($p=0,001$) (таблица 9). Исследование содержания КОРТ в надпочечниках не выявило достоверных различий по его исходному уровню у БМ и ММ, а ХПВ привело к его снижению у обоих фенотипов по сравнению с соответствующими контролями (БМ: $p=0,008$; ММ: $p=0,03$).

Таблица 9 – Показатели метаболизма кортикостерона в надпочечниках, плазме и печени через 14 суток после завершения хронического психотравмирующего воздействия у животных с различным типом метаболизма

Показатель/Группа	Контроль		ПТСР	
	БМ	ММ	БМ	ММ
	<i>Надпочечники</i>			
КОРТ, нг	532,1±107,3 n = 14	711,3 ± 73,9 n = 8	287,4 ± 30,4* n = 16	474,7 ± 23,2*# n = 12
11ДОКА, нг	120,7 ± 13,3 n = 14	59,5 ± 7,6+ n = 10	133,1 ± 15,4 n = 16	74,7 ± 6,3 # n = 12
11β-Гидроксилаза, нг/мл	8,8 ± 0,6 n = 22	5,8 ± 0,3 + n = 10	8,9 ± 0,5 n = 22	7,9 ± 0,3 * n = 12
11ДГКС, нг	43,9 ± 2,4 n = 14	61,2 ± 8,9+ n = 10	40,9 ± 2,6 n = 16	47,2 ± 1,9 * n = 12
	<i>Плазма крови</i>			
КОРТ, нмоль/л	197,4 ± 18,6 n = 22	270,4 ± 37,1+ n = 10	135,0 ± 13,1* n = 22	154,3 ± 25,3* n = 12
11ДГКС, нмоль/л	1,3 ± 0,2 n = 20	5,5 ± 1,6 + n = 10	3,6 ± 0,8 n = 19	6,5 ± 1,9 n = 12
6βКОРТ, нмоль/л	0,4 ± 0,1 n = 10	0,5 ± 0,04 n = 10	0,7 ± 0,1 * n = 10	0,5 ± 0,03 n = 12
	<i>Печень</i>			
6βКОРТ, нмоль/л	0,3 ± 0,01 n = 16	0,1 ± 0,04 + n = 8	0,3 ± 0,02 n = 22	0,2 ± 0,04 * n = 12

*Примечание: КОРТ – кортикостерон; 11ДОКА – 11-дезоксикортикостерон; 11ДГКС – 11-дегидрокортикостерон; 6βКОРТ – 6β-гидроксикортикостерон; БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени; ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени; + – статистически достоверные отличия между контрольными группами; * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСР БМ».*

Установлено, что у БМ содержание 11ДОКА выше по сравнению с ММ как до, так и после ХПВ ($p=0,03$; $p=0,01$, соответственно). Базальная концентрация 11 β -гидроксилазы у БМ выше, чем у ММ ($p=0,0009$). ХПВ приводило к увеличению фермента у ММ в 1,4 раза ($p=0,04$). Установлено, что ММ характеризуются повышенным исходным уровнем 11ДГКС в надпочечниках и крови по сравнению с БМ ($p=0,03$; $p=0,04$, соответственно).

Влияние ХПВ приводило к снижению этого показателя в надпочечниках у ММ ($p=0,03$). В печени контрольных БМ отмечено повышение 6 β КОРТ по сравнению с ММ ($p=0,01$). На фоне ХПВ наблюдалось достоверное повышение концентрации 6 β КОРТ в крови только у БМ по сравнению с соответствующим контролем ($p=0,02$).

В почках контрольных ММ отмечен более высокий уровень ферментативной активности 11 β ГСДГ2 по сравнению с БМ ($p=0,02$) (*рисунк 5А*). В надпочечниках контрольных ММ зафиксировано более высокое содержание 11 β ГСДГ2 по сравнению с БМ ($p=0,02$) (*рисунк 5Б*).

Контрольные ММ также характеризовались повышенным уровнем ферментативной активности 11 β ГСДГ1 по сравнению с БМ ($p=0,02$). ХПВ способствовало увеличению активности 11 β ГСДГ1 у БМ в 1,6 раз относительно соответствующего контроля ($p=0,0002$) (*рисунк б*).

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании СУРЗА-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов у животных с быстрым типом митохондриального окисления, а 11 β ГСДГ2-зависимого пути у животных с медленным типом митохондриального окисления.

Использование ИТ, рассчитываемого с помощью показателей теста «приподнятый крестообразный лабиринт», в качестве интегрального критерия позволили провести параллель между группами животных различных экспериментальных серий, разделенных различными методами, в отдаленный период после окончания травматического события.

Животные группы ПТСРч имели повышенный ИТ спустя 14 и 30 суток после завершения ХПВ. Аналогичные результаты были получены через 14 суток после окончания ХПВ у животных, использующих П-стратегию в момент предъявления стрессора, и у животных с низкой активностью митохондриального окисления (ММ).

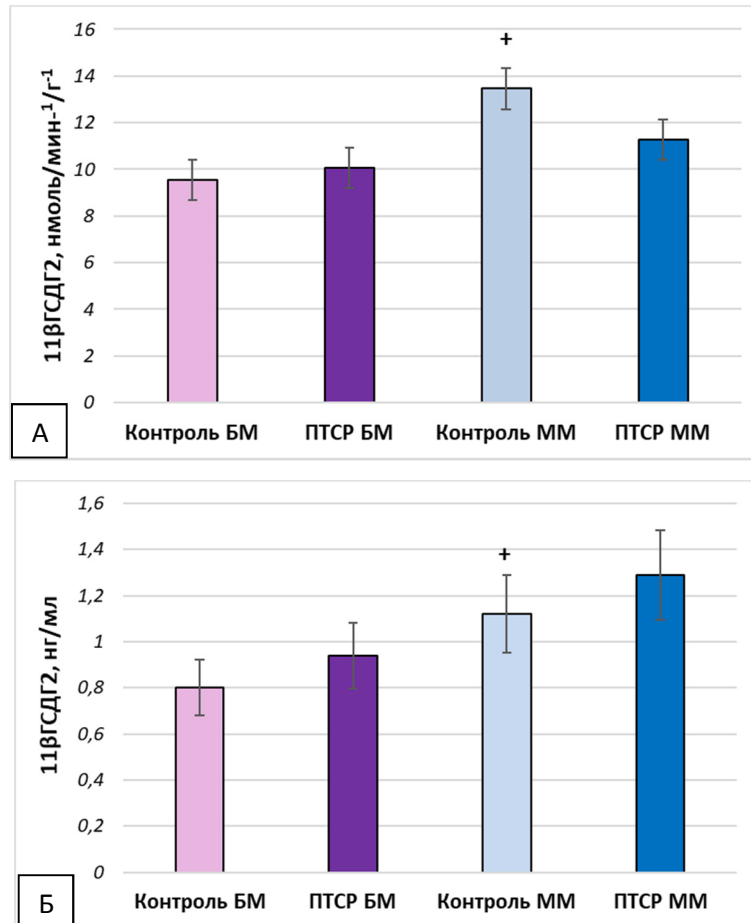


Рисунок 5 – Активность 11βGSDG2 в почках (А) и содержание 11βGSDG2 в надпочечниках (Б) у животных с различным типом метаболизма после хронического психотравматического воздействия

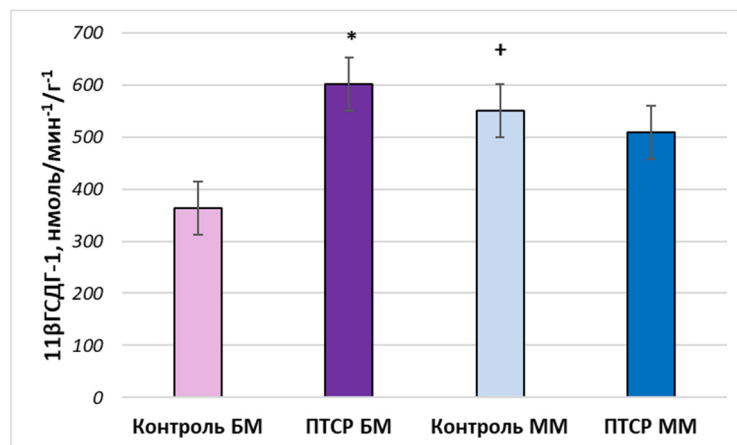


Рисунок 6 – Активность 11βGSDG1 в печени у животных с различным типом метаболизма после хронического психотравматического воздействия

*Примечание к рисункам 5 и 6: БМ – животные с быстрым типом микросомального окисления в печени; ММ – животные с медленным типом микросомального окисления в печени; + – статистически достоверные отличия между контрольными группами; * – статистически достоверные отличия от соответствующих контрольных групп; # – статистически достоверные отличия от группы «ПТСР БМ».*

Животные, демонстрировавшие резистентность к стрессовому воздействию, имели меньшие показатели ИТ спустя 14 и 30 суток после завершения ХПВ. Однонаправленные поведенческие реакции отмечались у животных, использующих А-стратегию на стимул, и животных с высокой активностью микросомального окисления (БМ). Описанные черты фенотипов находят свое подтверждение в работах других исследователей, показавших взаимосвязь стрессоустойчивости с активным стилем поведения и уровнем различных метаболитов [Capitaino J.P., 2008, Barr C.S., 2012, Piras G. et al., 2014, Blaszczyk M.B., 2020]. Таким образом, можно выделить два поведенческих фенотипа: резистентный и чувствительный к хроническому психотравматическому стрессу.

Настоящее исследование продемонстрировало снижение уровня кортикостерона у обоих фенотипов при делении животных с помощью ИТ и показало, что гипокортикостероидемия является решающим, но не ключевым элементом в развитии тревожности при ПТСР-подобном состоянии у крыс. Установлено, что резистентные к психотравматическому стрессу животные через 14 суток после завершения ХПВ имели более низкие значения КОРТ по сравнению с чувствительными крысами. Та же тенденция по уровню КОРТ отмечалась между стрессированными животными с активной (А-) и пассивной (П-) стратегиями, а также быстрыми и медленными метаболитерами. Однако в более поздние сроки (через 30 суток) после завершения ХПВ у резистентного фенотипа уровень КОРТ восстанавливался до контрольных значений, в то время как у животных, чувствительных к психотравматическому воздействию, гипокортикостероидемия определялась даже через 30 суток.

Одной из причин гипокортикостероидемии у обоих фенотипов на 14 сутки после окончания стрессорного воздействия являлась инволюция коры надпочечников, которая была выявлена в настоящем исследовании и сопровождалась развитием дистрофических изменений в пучковой (основном месте синтеза кортикостерона) зоне. У чувствительных к ПТСР крыс органо-деструктивные процессы в надпочечниках, сопровождающиеся сниженным уровнем КОРТ в крови, наблюдались даже спустя 30 суток после завершения последнего стрессорного эпизода. Развитие гипокортикостероидемии также может определяться особенностями тканевого метаболизма

глюкокортикоидов. При сравнении показателей метаболизма глюкокортикоидов чувствительных и резистентных животных с показателями метаболизма глюкокортикоидов крыс с А- и П-стратегией обнаружено сходство по большинству показателей. Так, у ПТСРр животных через 14 дней после окончания стрессорных эпизодов выявлялось снижение КОРТ в крови и надпочечниках, при этом уровни его предшественника – 11ДОКА и метаболита – 11ДГКС в надпочечниках не отличались от контрольных значений. Те же показатели у животных с А-стратегией имели аналогичную направленность. В свою очередь, у ПТСРч животных и крыс с П-стратегией в отдаленный период после завершения ХПВ выявлено снижение КОРТ в крови, при этом, содержание КОРТ и 11ДОКА в надпочечниках соответствовали значениям контрольных животных. Полученные результаты свидетельствуют о сходстве животных группы «ПТСРр» с крысами с А-стратегией, а животных группы «ПТСРч» – с П-стратегией не только по поведенческим реакциям на ХПВ, но и по глюкокортикоидному обмену.

Отсутствие статистически значимых изменений по содержанию 11ДОКА указывало на то, что основной причиной снижения гормона в надпочечниках у животных с А-стратегией являлась активация тканевого метаболизма, а не угнетение стероидогенеза. Так, у животных с А-стратегией отмечено снижение содержания 11 β ГСДГ2 в надпочечниках. Одновременно отмечено повышение концентрации 6 β КОРТ в крови у этих животных. Напротив, животные с пассивно-оборонительной реакцией демонстрировали более высокие значения 11 β ГСДГ2 в надпочечниках и 11ДГКС в крови. Следовательно, продукты обмена КОРТ, обнаруженные в крови животных с различными копинг-стратегиями, могут являться своеобразными маркерами доминирующего пути метаболизма глюкокортикоидов. В целом, для животных с А-стратегией основным путем метаболизма глюкокортикоидов является СУР3А-зависимый путь, а для животных с П-стратегией – 11 β ГСДГ2-путь.

Деление животных по типу микросомального окисления показало, что большинство крыс, относящихся к БМ, в момент предъявления ольфакторного стимула предпочитали использовать А-стратегию и характеризовались устойчивостью к ХПВ. Соответственно, большинство крыс, относящихся к

ММ, в ответ на стрессор эксплуатировали П-стратегию и демонстрировали ярко выраженную тревожную симптоматику. Выявлено, что животные с различным типом микросомального окисления отличались по обмену глюкокортикоидов не только после стрессорных воздействий, но и до них. Так, при сравнении контрольных животных между собой обнаружено, что БМ имели изначально более низкий уровень кортикостерона в крови. По содержанию КОРТ в надпочечниках межфенотипических различий обнаружено не было. Эти данные могут указывать на то, что причиной разного уровня КОРТ в крови у нестрессированных БМ и ММ являются особенности метаболизма глюкокортикоидов. Анализ данных по содержанию метаболитов КОРТ подтверждает эту гипотезу. Так, у БМ определялись пониженный уровень 11ДГКС в крови и надпочечниках и повышенный уровень 6βКОРТ в печени, а у ММ, соответственно, более высокая концентрация 11ДГКС в крови и надпочечниках и сниженное содержание 6βКОРТ в печени. Одновременно с этим были определены и различия в активности и содержании ферментов инактивации глюкокортикоидов. Так, у нестрессированных БМ по сравнению с ММ отмечалось повышение содержания цитохрома P450 и активности НАДФН цитохром P450-редуктазы в печени и снижение активности 11βГСДГ2 в почках и содержания 11βГСДГ2 в надпочечниках. Таким образом, с быстрым типом микросомального окисления согласуется наибольшая активация CYP3A-зависимого пути тканевого метаболизма глюкокортикоидов, а с медленным типом – 11βГСДГ2-зависимого пути. ХПВ вносит изменения в метаболизм глюкокортикоидов у обоих фенотипов. Несмотря на то, что в крови стрессированных БМ обнаружено повышение 6βКОРТ, содержание цитохрома P450 в печени снижено по сравнению с контрольными животными. Одновременно с этим был отмечен более высокий уровень активности 11βГСДГ1. Увеличение активности 11βГСДГ1 у стрессированных БМ, скорее всего, связано с репарацией глюкокортикоидов из продуктов их инактивации. Данный механизм позволяет ограничить последствия необратимой инактивации глюкокортикоидов, осуществляемой через CYP3A. У ММ при ХПВ, в свою очередь, доминирующим путем метаболизма глюкокортикоидов остается 11βГСДГ2-зависимый путь. В пользу этого утверждения свидетельствуют стабильно высокие уровни

11 β ГСДГ2 в надпочечниках, а также высокая активность этого фермента в почках. Также установлено, что ХПВ вызывало повышение 6 β КОРТ в печени у ММ, что свидетельствует об активации изозимов СYP3A, которое, совместно с ферментами 11 β ГСДГ2-зависимого пути, приводит к более интенсивному снижению у них кортикостерона.

В настоящем исследовании обнаружено, что высокий уровень IL-4 коррелировал с низкой тревожностью у ПТСРр животных, а высокий уровень IL-6 был ассоциирован с высокой тревожностью у ПТСРч крыс. Данные результаты свидетельствуют о восстановлении баланса монооксигеназной/иммунной систем у резистентных животных через 14 дней после ХПВ. В работе Hyun-Jung Park и соавт. (2015) показано, что стрессорное воздействие может нарушить баланс противо- и провоспалительных цитокинов и привести к развитию тревожно-депрессивных расстройств в результате изменения нейромедиации, что согласуется с характером поведенческих реакций и наблюдаемым уровнем цитокинов у чувствительных и резистентных к ПТСР крыс.

Центральная роль в патофизиологии ПТСР принадлежит нарушению работы норадренергической системы в различных отделах головного мозга [Giacomo R. et al., 2016, Hendrickson R.C., Raskind M.A., 2016, Liu et al., 2019]. Считается, что именно с повышенным уровнем норадреналина связан высокий уровень тревожности. В настоящем исследовании обнаружено, что НА был повышен относительно контроля в ПФК у А- и П-животных. Это является важным, но неспецифическим маркером реакции на хронический стресс. В то же время установлено, что животные с разным типом метаболизма имеют исходно различный уровень норадреналина в ПФК. Низкий уровень тревожности у БМ, сочетающийся с высоким базальным уровнем норадреналина в ПФК, может свидетельствовать о способности норадренергических нейронов ПФК ограничивать активность амигдалы [Pitman R. et al., 2012]. Напротив, низкий базальный уровень норадреналина у ММ предопределяет исходно более высокий уровень тревожности для этого фенотипа. ХПВ приводило к повышению уровня норадреналина в ПФК у метаболизеров обоих фенотипов. Однако более интенсивный прирост норадреналина в совокупности с высокой тревожностью наблюдался только у ММ. Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными

работы Brian P. Ramos, Amy F.T. Arnsten (2006) о том, что умеренно повышенный уровень НА в контрольных условиях усиливает функциональную активность префронтальной коры за счет высокого сродства постсинаптических α_{2A} -адренорецепторов к норадреналину, в то время как его чрезмерно высокое высвобождение при стрессе ухудшает работу ПФК в связи с взаимодействием норадреналина с α_1 - и β_1 -рецепторами [Birnbaum S. et al, 1999], имеющими более низкое сродство к норадреналину.

В настоящем исследовании отмечались расхождения в уровне норадреналина в среднем мозге у животных с разным типом метаболизма. Так, характерной особенностью нестрессированных ММ является более высокий уровень норадреналина в среднем мозге, а также более высокое содержание норадреналина в гиппокампе. Вероятно, у них преимущественно активируются проекции, восходящие к гиппокампу, тогда как у БМ – к ПФК. ХПВ не изменял уровень норадреналина в среднем мозге у БМ, тогда как у ММ приводил к его снижению относительно контрольных значений.

В исследованиях Kot M. et al. (2015) продемонстрирована связь между сниженным уровнем норадреналина и повышенной активностью ряда изоформ цитохрома P450 в печени, в том числе CYP3A. Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования, согласно которым низкий уровень норадреналина в среднем мозге у БМ был ассоциирован с доминированием CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов как в нормальных условиях, так и при стрессе. В то же время у ММ базальный уровень норадреналина в среднем мозге был повышен, а действие ХПВ приводило к его снижению и, соответственно, дополнительной умеренной активации CYP3A-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов.

Деление животных по метаболическому статусу позволило выявить различия в дофаминовом обмене гиппокампа и стриатума, благодаря наличию собственного контроля для каждой из групп сравнения. Так, ХПВ снижает уровень дофамина и его метаболита – ДОФУК в гиппокампе у БМ. Такое снижение, возможно, является адаптивным механизмом, направленным на нивелирование негативных эффектов ХПВ, т.к. повышенный уровень дофамина в зубчатой извилине гиппокампа коррелируют с ухудшением памяти и пространственного обучения у крыс [Ke Zhao et al., 2020].

В стриатуме нестрессированных БМ наблюдался сниженный уровень дофамина по сравнению с ММ. Спустя две недели после завершения ХПВ у БМ наблюдалось повышение дофамина в стриатуме, тогда как у ММ его уровень не изменялся. Стриатум является структурой, контролирующей двигательную активность [Altoa A, 2009]. Результаты настоящей работы демонстрируют корреляцию повышенного уровня дофамина в стриатуме с низким уровнем тревожности и высокой двигательной активностью у стрессированных БМ и животных с А-стратегией, что может свидетельствовать об активации этого отдела мозга.

Атрибутивным признаком ПТСР считается снижение уровня серотонина в ЦНС в результате повышения его обратного захвата [C. Brad Wilson et al., 2014]. В настоящей работе у ПТСРч крыс отмечался сниженный уровень серотонина в неокортексе, архикортексе-гиппокампе и в среднем мозге по сравнению с контролем; при этом в коре и среднем мозге сниженный уровень серотонина сочетался со снижением его метаболита (5-ГИУК), тогда как у резистентных к ПТСР животных изменений в уровне серотонина и его метаболита по сравнению с контролем не обнаруживалось. Кроме того, установлено, что у животных, использующих А-стратегию, а также БМ, в ПФК снижено содержание 5-ГИУК и метаболический индекс серотонина, который косвенно характеризует его обратный захват. Таким образом, исходная принадлежность животных к фенотипу, резистентному к хроническому психотравматическому воздействию, предопределяет их способность снижать метаболизм серотонина и поддерживать его на контрольном уровне спустя 14 дней после завершения ХПВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показаны патогенетические особенности отсроченных дистрессорных реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипа в ответ на ХПВ (рисунок 7).

Формирование резистентного к ПТСР фенотипа характерно для животных, которые исходно имеют низкую реактивность ГГАС, доминирование СУРЗА-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов и, следовательно, исходно низкий уровень кортикостерона, который регулирует нейротрансмиссию в головном мозге, приводя к исходно низкой тревожности.

ХПВ способствует умеренному повышению уровня КА и КОРТ (*рисунок 7, цифра 1*), которые приводят к умеренному воспалению (*рисунок 7, цифра 2*). Воспаление является причиной атрофии надпочечников (*рисунок 7, цифра 3*) и снижению уровня кортикостерона (*рисунок 7, цифра 4*), но высокая способность к регенерации надпочечников, а также активация 11β ГСДГ1 приводят к восстановлению кортикостерона, которое опосредует адаптивное изменение нейротрансмиссии в головном мозге (*рисунок 7, цифра 5*): сниженной нейротрансмиссии норадреналина в среднем мозге (влияющей на активацию СУРЗА-зависимого пути метаболизма ГК), умеренной нейротрансмиссии норадреналина в ПФК, повышению нейротрансмиссии норадреналина и снижению нейротрансмиссии дофамина в гиппокампе, активации стриатума, приводящие к снижению тревожной симптоматики и повышению двигательной активности (*рисунок 7, цифра 6*).

Формирование чувствительного к ХПВ фенотипа характерно для животных, исходно имеющих высокую реактивность ГГАС, доминирование 11β ГСДГ-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов (ГК) и, следовательно, повышенный уровень базального кортикостерона, который регулирует нейротрансмиссию в головном мозге, приводя к исходно высокой тревожности. ХПВ опосредует чрезмерное повышение уровня катехоламинов (КА) и кортикостерона (КОРТ) (*рисунок 7, цифра 7*), которые создают повышенный воспалительный фон (*рисунок 7, цифра 8*). Воспаление приводит к атрофии надпочечников (*рисунок 7, цифра 9*). Сниженная способность к регенерации надпочечников, а также преобладание 11β ГСДГ2-зависимого пути метаболизма ГК с дополнительной активацией СУРЗА-зависимого пути способствуют резкому снижению кортикостерона (*рисунок 7, цифра 10*), которое изменяет нейротрансмиссию в головном мозге (*рисунок 7, цифра 11*): снижению нейротрансмиссии норадреналина в среднем мозге (влияющей на активацию СУРЗА-зависимого пути метаболизма ГК), чрезмерной нейротрансмиссии норадреналина в ПФК, приводящей к усилению тревожной симптоматики (*рисунок 7, цифра 12*).

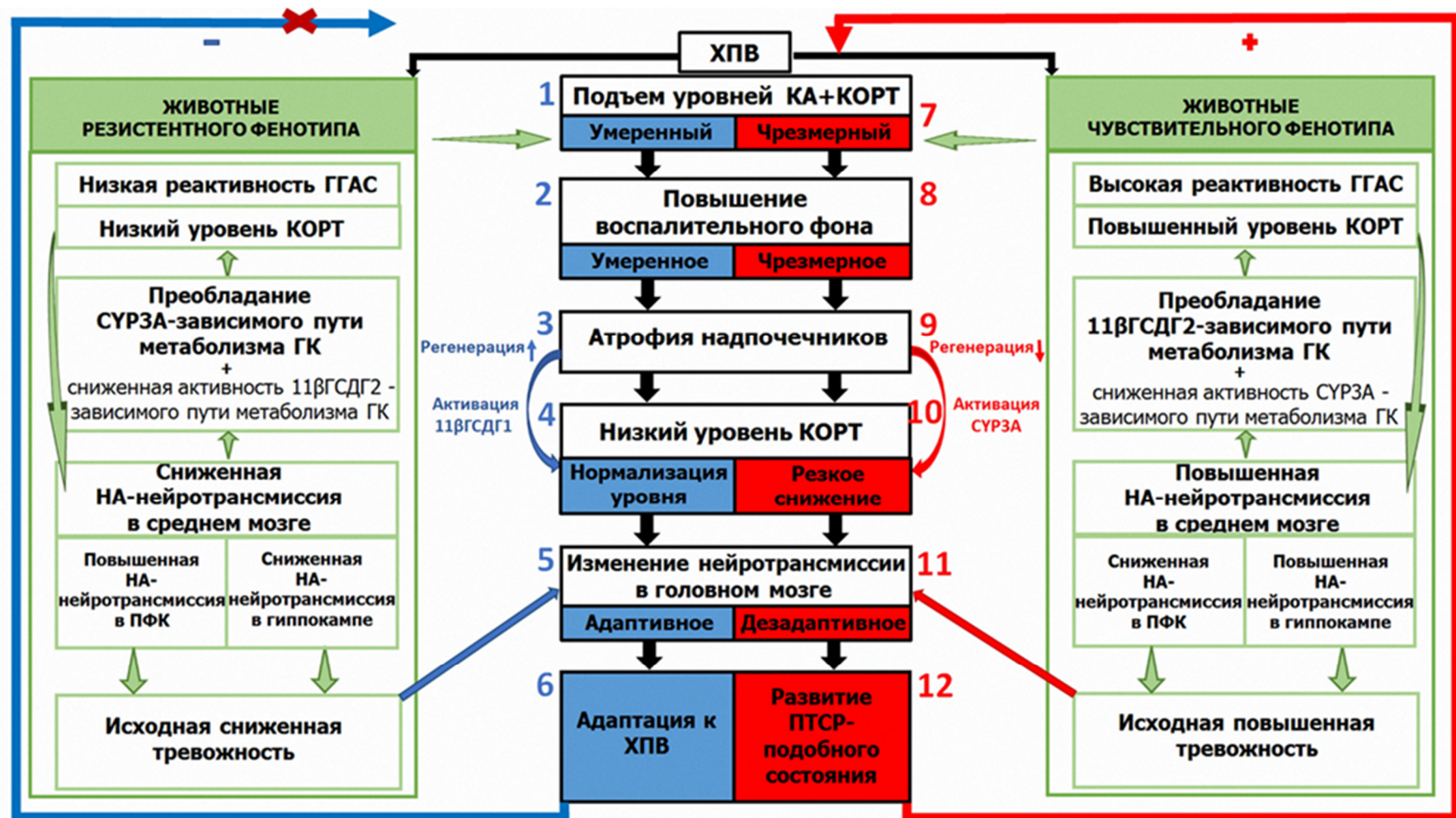


Рисунок 7 – Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипов в ответ на хроническое психотравматическое воздействие

Примечание: Синим цветом выделены основные механизмы формирования резистентного фенотипа в ответ на хроническое психотравмирующее воздействие – ХПВ (цифры 1-6, описание в тексте); красным – чувствительного фенотипа (цифры 7-12, описание в тексте); зеленым – выделены показатели при исходном состоянии; ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система; КОРТ – кортикостерон; ХПВ – хроническое психотравматическое воздействие; НА – норадреналин; ГК – глюкокортикоиды; ПФК – префронтальная кора.

В целом, в работе установлена связь между скоростью микросомального окисления и особенностями нейрометаболического профиля в различных отделах головного мозга до и в отдаленный период после завершения эпизодов психотравмирующего события, установлены механизмы развития гипокортикостероидемии и их связь с формированием поведенческих и метаболических изменений в отдаленный период после завершения эпизодов ХПВ.

Чувствительный к психотравмирующему воздействию фенотип ассоциирован с использованием преимущественно пассивно-оборонительной поведенческой стратегии и медленным типом микросомального окисления в печени, характеризуется преобладанием 11β ГСДГ2-зависимого пути метаболизма глюкокортикоидов; сниженный уровень кортикостерона имеет стойкий характер и ассоциируется со сниженной способностью к восстановлению коры надпочечников. В то же время резистентный фенотип ассоциирован с активно-оборонительной поведенческой стратегией на действие стрессора и быстрым типом микросомального окисления в печени, характеризуется доминированием СУР3А-зависимого типа метаболизма глюкокортикоидов; снижение уровня кортикостерона носит транзиторный характер и ассоциируется с высокой способностью коры надпочечников к восстановлению. На основании установленных данных по интенсивности микросомального окисления в печени возможен прогноз развития последствий хронического психотравматического воздействия в отдаленный период.

Таким образом, проведенные исследования расширяют существующие представления о молекулярных механизмах развития поведенческих расстройств, развивают существующие концепции о механизмах чувствительности и резистентности к действию стрессора.

ВЫВОДЫ

1. После завершения эпизодов хронического предаторного стресса в отдаленный период животные делятся на два поведенческих фенотипа: чувствительный, характеризующийся высокой тревожностью, и резистентный, характеризующийся низкой тревожностью.

2. Высокая тревожность у животных, чувствительных к ПТСР, ассоциирована со снижением серотонина в лимбических отделах головного мозга, с резким подъемом норадреналина в префронтальной коре и снижением его в среднем мозге; низкая тревожность резистентных к ПТСР животных связана с умеренным подъемом норадреналина в префронтальной коре, снижением обмена дофамина в гиппокампе, с повышением обмена дофамина в стриатуме.

3. Тревожность чувствительных к ПТСР животных ассоциирована с исходно более низким уровнем норадреналина в префронтальной коре, более высоким – в среднем мозге, повышенным уровнем дофамина и его метаболитов в стриатуме и сниженным уровнем серотонина в стриатуме по сравнению с резистентными животными.

4. Сниженный уровень тревожности у животных, резистентных к ПТСР, ассоциирован со сниженным уровнем кортикостерона в крови, обусловленным преобладанием СУР3А-зависимого пути его метаболизма; животные чувствительного к ПТСР фенотипа характеризуются высоким уровнем тревожности, базальным уровнем кортикостерона в крови и доминированием 11β ГСДГ2-зависимого пути метаболизма.

5. Сниженный уровень кортикостерона в крови у животных резистентного к ПТСР фенотипа не связан с нарушением стероидогенеза в надпочечниках, а сопряжен с доминированием СУР3А-зависимого пути его метаболизма, тогда как причиной низкого уровня кортикостерона в крови у животных чувствительного к ПТСР фенотипа является угнетение стероидогенеза, сочетающегося с преобладанием 11β ГСДГ2-зависимого пути метаболизма.

6. В момент действия стрессора животные, использующие активно-оборонительную поведенческую стратегию, а также с быстрым типом микросомального окисления демонстрируют низкий уровень тревожности и могут быть отнесены к резистентному фенотипу, тогда как животные, использующие пассивно-оборонительную поведенческую стратегию и с медленным типом метаболизма, показывают высокий уровень тревожности.

7. Совокупная оценка данных наиболее часто используемой копинг-стратегии и уровней метаболитов кортикостерона позволяет прогнозировать

развитие последствий хронического психотравматического воздействия в отдаленный период после его завершения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При изучении и анализе отсроченных дистрессорных состояний, вызванных действием хронического психотравматического стресса, необходимо учитывать устойчивость животного к стрессовому воздействию.

2. При прогнозе развития у лабораторных крыс отсроченных дистрессорных состояний, вызванных хроническим психотравматическим воздействием, целесообразно учитывать используемую копинг-стратегию и уровень метаболитов кортикостерона.

3. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе научно-исследовательских лабораторий, изучающих и анализирующих действие стрессоров и механизмы развития постстрессорных состояний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus:

1. Cardiac injury in rats with experimental posttraumatic stress disorder and mechanisms of its limitation in experimental posttraumatic stress disorder-resistant rats / E.B. Manukhina, V.E. Tseilikman, **M.V. Komelkova**, M.S. Lapshin, A.V. Goryacheva, M.V. Kondashevskaya, V.A. Mkhitarov, S.S. Lazuko, O.B. Tseilikman, A.P. Sarapultsev, Y.A. Dmitrieva, V.K. Strizhikov, O.P. Kuzhel, H.F. Downey // *J Appl Physiol* (1985). 2021. Mar 1. 130 (3): P.759-771. doi:10.1152/jappphysiol.00694.2019 (*WoS: Q2, IF – 3.531; Scopus: Q1, CiteScore – 5.6, SJR – 1.253*).

2. Content of Monoamines in the Pons Varolii in Experimental Post-Traumatic Stress Disorder / V.E. Tseilikman, **M.V. Komel'kova**, M.S. Lapshin, O.B. Tseilikman, M.N. Karpenko, N.S. Pestereva, E.B. Manukhina, G.F. Downey, M.V. Kondashevskaya // *Neurochemical Journal*. 2020. JAN. Vol: 14 Issue: 1 P. 73-76. doi: 10.1134/S1819712420010183 (*ИФ РИИЦ – 0.842; WoS: Q4, IF – 0,48*).

3. Hexobarbital sleep test for predicting the susceptibility or resistance to experimental posttraumatic stress disorder / **M. Komelkova**, E. Manukhina, H.F. Downey, A. Sarapultsev, O. Cherkasova, V. Kotomtsev, P. Platkovskiy, S. Fedorov, P. Sarapultsev, O. Tseilikman, D. Tseilikman, V. Tseilikman // *Int J Mol*

Sci. 2020. Aug 17. 21 (16): 5900. doi: 10.3390/ijms21165900 (*Scopus: Q1, CiteScore – 6.0; SJR – 1.455*).

4. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission / V. Tseilikman, **M. Komelkova**, M. Lapshin, A. Alliluev, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, M. Kondashevskaya, A. Sarapultsev, E. Dremencov // *Psychoneuroendocrinology*. 2020. Apr 23. 117:104691. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104691 (*WoS: Q2, IF – 4.905; Scopus: Q1, CiteScore – 7.8; SJR – 1.955*).

5. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation / A. Sarapultsev, P. Sarapultsev, E. Dremencov, **M. Komelkova**, O. Tseilikman, V. Tseilikman // *Stress*. 2020;1□11. doi: 10.1080/10253890.2020.1766020 (*WoS: Q3, IF – 3.493, Scopus: Q2, CiteScore – 4.8; SJR – 1.028*).

6. Offensive Behavior, Striatal Glutamate Metabolites, and Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress in Chronic Anxiety / E. Ullmann, G. Chrousos, S.W. Perry, M.L. Wong, J. Licinio, S.R. Bornstein, O. Tseilikman, **M. Komelkova**, M.S. Lapshin, M. Vasilyeva, E. Zavjalov, O. Shevelev, N. Khotkin, G. Koncevaya, A.S. Khotskina, M. Moshkin, O. Cherkasova, A. Sarapultsev, R. Ibragimov, I. Kritsky, J.M. Fegert, V. Tseilikman, R. Yehuda // *Int J Mol Sci*. 2020. Oct 9; 21(20): 7440. doi: 10.3390/ijms21207440 (*Scopus: Q1, CiteScore – 6.0; SJR – 1.455*).

7. Соотношение физической усталости и морфофункционального состояния миокарда при экспериментальном хроническом стрессе / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, М.В. Комелькова, М.С. Лапшин, А.П. Сарапульцев, С.С. Лазуко, О.П. Кужель, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, М.В. Черешнева, В.А. Черешнев // *Доклады Академии наук*. 2019. Т. 485, № 2. С. 247-250 (*ИФ РИНЦ – 0.779, Scopus: Q3, CiteScore – 1; SJR – 0.260*).

8. Уровень тревожности и содержание нейрометаболитов в гиппокампе и амигдале крыс после завершения хронического предаторного стресса / О.Б. Шевелев, В.Э. Цейликман, Н.В. Хоцкин, А.С. Хоцкина, Г.В. Концевая, М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, **М.В. Комелькова**, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, Е.Л. Завьялов // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019. Т. 23, № 5. С. 582-587. doi: 10.18699/VJ19.528 (*ИФ РИНЦ – 1.020, Scopus: Q4, CiteScoreScopus – 1.0; SJR – 0.188*).

9. Chronic predator scent stress alters serotonin and dopamine levels in the rat thalamus and hypothalamus, respectively. / E. Dremencov, M. Lapshin, **M. Komelkova**, A. Alliluev, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, V. Tseilikman // *Gen Physiol Biophys*. 2019. Mar; 38 (2): 187-190. doi:10.4149/gpb_2019003 (*WoS: Q4, IF – 1.512; Scopus: Q3, CiteScore – 2.2; SJR – 0.376*).

10. From allostatic load to allostatic state-an endogenous sympathetic strategy to deal with chronic anxiety and stress? / E. Ullmann, S.W. Perry, J. Licinio,

M.L. Wong, E. Dremencov, E.L. Zavjalov, O.B. Shevelev, N.V. Khotskin, G.V. Koncevaya, A.S. Khotshkina, M.P. Moshkin, M.S. Lapshin, **M.V. Komelkova**, I.V. Feklicheva, O.B. Tseilikman, O.P. Cherkasova, K.S. Bhui, E. Jones, C. Kirschbaum, S.R. Bornstein, V. Tseilikman // *Front Behav Neurosci.* 2019 Mar 21;13:47. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00047 (WoS: Q1, IF – 3.558; Scopus: Q1 CiteScore – 4.7; SJR – 1.260).

11. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats. / E.B. Manukhina, V.E. Tseilikman, O.B. Tseilikman, **M.V. Komelkova**, M.S. Lapshin, P.O. Platkovskii, A.V. Alliluev, H.F. Downey, A.V. Goryacheva, M.V. Kondashevskaya // *J Appl Physiol* (1985). 2018. Sep. 1; 125 (3): 931-937. doi: 10.3390/ijms21010345 (*Scopus: Q1, CiteScore – 5.6, SJR – 1.253*).

12. Posttraumatic stress disorder disturbs coronary tone and its regulatory mechanisms. / S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, L.E. Belyaeva, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, **M.V. Komelkova**, V.E. Tseilikman // *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jan;38(1):209-217. doi: 10.1007/s10571-018-0619-0 (WoS: Q2, IF – 5.046, Scopus: Q1, CiteScore – 7.4; SJR – 1.255).

13. Role of dendritic spines in pathophysiology of depression / E. Dremencov, M. Lapshin, **M. Komelkova**, O. Tseilikman, V. Tseilikman // *Gazzetta Medica Italiana Archivio Per Le Scienze Mediche.* 2018. V. 177, № 3. P. 97-103. doi: 10.23736/S0393-3660.17.03726-3 (*Scopus: Q4, CiteScore – 0.2; SJR – 0.114*).

14. Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов гиппокампа и стриатума при синдроме посттравматических стрессорных расстройств / В.Э. Цейликман, О.Б. Шевелев, Н.В. Хоцкин, А.С. Доценко, Г.В. Концевая, М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, **М.В. Комелькова**, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, И.В. Дременков, Е.Л. Завьялов // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017. Т. 21, № 7. С. 783-787 (*ИФ РИНЦ – 1.020, Scopus: Q4, CiteScore – 1.0; SJR – 0.188*).

15. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, А.В. Алилуев, М.В. Васильева, А.С. Курганов, Н.В. Мальцева, О.Б. Цейликман, М.В. Комелькова, М.С. Лапшин, Е.А. Самойлов // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017. Т.103, № 7. С. 808-818. (*ИФ РИНЦ – 0.419*).

16. Behavioral activity and some markers of posttraumatic stress disorder among serotonergic system indicators and glucocorticoid metabolizing enzymes in rats with different duration of hexenal sleep / O.B. Tseylikman, M.S. Lapshin, D.A. Kozochkin, **M.V. Komel'kova**, O.V. Kuzina, S.V. Golodniy, S.S. Lazuko, V.E. Tseylikman // *Bull Exp Biol Med.* 2016. Aug. 161 (4): 456-9 (*ИФ РИНЦ – 0.694; Scopus: Q4, CiteScore – 1.5; SJR – 0.288*).

17. Duration of hexobarbital-induced sleep and monoamine oxidase activities in rat brain: Focus on the behavioral activity and on the free-radical oxidation /

V.E. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, M.E. Misharina, A.A. Nikitina, **M.V. Komelkova**, M.S. Lapshin, M.V. Kondashevskaya, S.S. Lazuko, O.V. Kusina, M.V. Sahabutdinov // *Gen Physiol Biophys.* 2016. Apr. 35 (2): 175-83. doi: 10.4149/gpb_2015039 (*Scopus*: Q4, *CiteScore* – 2.2; *SJR* – 0.376).

18. Predicting anxiety responses to halogenated glucocorticoid drugs using the hexobarbital sleep time test / O.B. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, M.E. Misharina, **M.V. Komelkova**, A.A. Nikitina, S.V. Golodnii, M.A. Dodohova, V.E. Tseilikman // *Stress.* 2016. Jul. 19 (4). 390-4. doi: 10.4149/gpb_2015039 (*WoS*: Q3, *IF* – 3.493, *Scopus*: Q2, *CiteScore* – 4.8; *SJR* – 1.028).

Патент на изобретение

19. Патент 2746901. Российская Федерация, МПК А 61В 5/16 G09В 23/28, G01N 33/68, G01N 33/74. Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс / В.Э. Цейликман, М.С. Лапшин, **М.В. Комелькова**, А.П. Сарапульцев, О.Б. Цейликман, Д.А. Дятлов, Е.Б. Манухина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)», В.Э. Цейликман, М.С. Лапшин, М.В. Комелькова, А.П. Сарапульцев, О.Б. Цейликман, Д.А. Дятлов, Е.Б. Манухина – № 2020120571/14; заявл. 15.06.2020; опубл. 29.04.2021 // *Бюлл.* 2021. № 12. С.1-10.

Публикации в других изданиях

20. Resilience and susceptibility to the stress in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD) are associated with different alterations in monoamine transmission across the brain. / A. Alliluev, E. Dremencov, M. Lapshin, **M. Komelkova**, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, M. Kondashevskaya, V. Tseilikman // *Book of abstracts: 12th Symposium on Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress (15-19 June 2019, Smolenice Castle, Slovakia).* Smolenice Castle, 2019. P. 3.

21. **Комелькова, М.В.** Особенности морфофункционального состояния печени при моделировании ПТСР / М.В. Комелькова, М.С. Лапшин // *Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017: сб. тезисов XXIII всеросс. конф. молодых ученых с междунар. участием (13-14 апр. 2017, Санкт-Петербург).* Санкт-Петербург, 2017. С. 104-106.

22. Кондашевская, М.В. Морфологические изменения висцеральных органов при моделировании посттравматического стрессового расстройства. Различие ранних и отдаленных последствий стресса / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, **М.В. Комелькова**, М.С. Лапшин // *Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием (1-4 июня 2017, г. Челябинск).* Челябинск, 2017. С. 149-150.

23. Adrenal insufficiency in rats after prolonged exposure to the predator cue: A new animal model of post-traumatic stress disorder / O.B. Tseilikman,

M.S. Lapshin, M.V. **Komelkova**, M.V. Kondashevskaya, E.V. Dremencov, E.B. Manukhina, H.F. Downey, S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, V.E. Tseylikman, D.A. Kozochkin // Psychoneuroendocrinology. 2017. Sept; 83S. P. 8.

24. MAO activity in the brain in PTSD susceptible and resilient rats. V.E. Tseylikman, O.B. Tseilikman, M.S. Lapshin, M.V. **Komelkova**, I.V. Feklicheva // Psychoneuroendocrinology. 2017. Sept; 83S. P. 8.

25. Multiple exposures of predator stress alter neurotransmitters level in the rats' hippocampus. / V.E. Tseylikman, Lapshin M.S., M.V. **Komelkova**, O.B. Tseilikman, A.V. Alliluev, E.B. Manukhina, H.F. Downey, M.N. Karpenko, D.A. Kozochkin // Psychoneuroendocrinology. 2017. Sept; 83S. P. 9.

26. Role of microsomal oxidation in regulation of monoaminoxidase mediated processes in brain / S.V. Golodnii, M.A. Shatirko, M.E. Misharina, M.V. **Komelkova**, O.V. Kuzina, S.S. Lazuko, V.E. Tseylikman, O.B. Tseilikman, S.V. Sibiriak, D. Kaut, E. Sibiriak // Book of abstracts: 11th International Symposium on Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress. 2015. P.20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БМ	быстрые метаболиты
ГВК	гомованилиновая кислота
ГГАС	гипотоламо-гипофизарно -адренкортикальная система
ГК	Глюкокортикоиды
ДА	Дофамин
ДОФУК	диоксифенилуксусная кислота
ИТ	индекс тревожности
КА	Катехоламины
КОРТ	Кортикостерон
ММ	медленные метаболиты
НА	Норадреналин
ПКЛ	приподнятый крестообразный лабиринт
ПТСР	посттравматическое стрессовое расстройство
ПФК	префронтальная кора
ХПВ	хроническое психотравматическое воздействие
СУРЗА	изоформа цитохрома P450
11ДГКС	11-дегидрокортикостерон
11ДОКА	11-дезоксикортикостерон
11βГСДГ	11β-гидроксистероиддегидрогеназа
5-НТ	Серотонин
5-ГИУК	5-гидроксииндолуксусная кислота
6βКОРТ	6β-гидроксикортикостерон

**КОМЕЛЬКОВА
МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТСРОЧЕННЫХ
ДИСТРЕССОРНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖИВОТНЫХ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПОВ,
ПОДВЕРЖЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОМУ ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕМУ
ВОЗДЕЙСТВИЮ
(экспериментальное исследование)**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Подписано в печать __. __. 2021г. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. Л. 2,0.

Тираж 150 экз. Заказ № ____. Отпечатано в типографии