

Применение гипоксического посткондиционирования в экспериментальных моделях депрессии и посттравматического стрессового расстройства у крыс

Научный руководитель – Рыбникова Елена Александровна

Зенько Михаил Юрьевич

Сотрудник

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Научный отдел физиологии и патологии высшей нервной деятельности, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: zenkomichail@mail.ru

Депрессивное (рекуррентное, дистимическое или депрессивно-тревожное, МКБ11) и посттравматическое стрессовое (ПТСР) расстройства являются распространенной группой психических заболеваний, развитие которых у человека и в моделях на животных сопровождается нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС). Существующая эффективность фармакотерапии депрессии и ПТСР остается низкой. Одним из новых способов коррекции поведенческих пострессорных нарушений является посткондиционирование (ПостК) умеренной гипобарической гипоксией. Цель работы состояла в оценке эффективности гипоксического ПостК в экспериментальных моделях ПТСР «стресс-рестресс» и депрессии «выученная беспомощность» (ВБ) у крыс, а также анализе возможных нейроэндокринных механизмов его стресс-протективного действия. Эксперименты выполнены на 96 лабораторных крысах-самцах линии Вистар из ресурсов ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» с массой тела 200-250 г. Для индукции экспериментального аналога ПТСР у крыс была использована модель «травматический стресс/умеренный рестресс»; депрессии - классическая модель ВБ с электрокожной стимуляцией (1 мА). С целью коррекции пострессорных патологий применяли гипоксическое ПостК путем трехкратной экспозиции умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., 2 ч). Развитие патологии и эффективность ПостК оценивали методами «приподнятый крестообразный лабиринт» и «открытое поле». Был определен уровень кортикостерона в крови крыс: повышенный и пониженный уровни в плазме при ВБ и ПТСР соответственно. С использованием ингибитора синтеза глюкокортикоидов, метирапона (30 мг/кг, в.б., Merck), были выявлены глюкокортикоид-зависимые пути развития данных патологий и их вклад в стресс-протективное действие гипобарического ПостК: блокада сверхвыброса глюкокортикоидов метирапоном, вводимым за 30 минут до травматического стресса в модели ПТСР, предотвращала развитие посттравматической патологии, но подобное введение метирапона не влияло на развитие депрессивноподобного состояния модели ВБ. Гипоксическое ПостК эффективно предотвращало развитие экспериментальных ПТСР и ВБ по результатам поведенческих тестов, в то время как сочетанное применение метирапона и ПостК таким эффектом не обладало. Иммуногистохимическое исследование глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в экстрагипоталамических структурах мозга крыс модели ВБ показало достоверное снижение количества интенсивных ГР-иммунопозитивных клеток в зоне СА1 гиппокампа на 10 сутки, применение ПостК в свою очередь достоверно повышало экспрессию ГР в данной зоне. Полученные в экспериментах данные указывают на то, что стрессорный выброс глюкокортикоидных гормонов, по-видимому, вовлекается в формирование патологии в модели ПТСР, но не ВБ у крыс, несмотря на то, что последняя сопровождается гиперфункцией ГГАС. А вызываемая гипобарическим ПостК коррекция поведенческих и нейроэндокринных нарушений в этих моделях требует вовлечения эффекта глюкокортикоидных гормонов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-015-00336.