

НАРУШЕНИЕ ПЛАСТИЧНОСТИ СИНАПСОВ В ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬНЫМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Сербина А.В.¹, Богданов А.О.¹, Панкратов Ю.В.²

¹ Балтийский Федеральный Университет имени И. Канта, Институт живых систем, Калининград, Российская Федерация

² University of Warwick, School of Life Sciences, Coventry, United Kingdom

e-mail: Serbina_elena@bk.ru



Абстракт

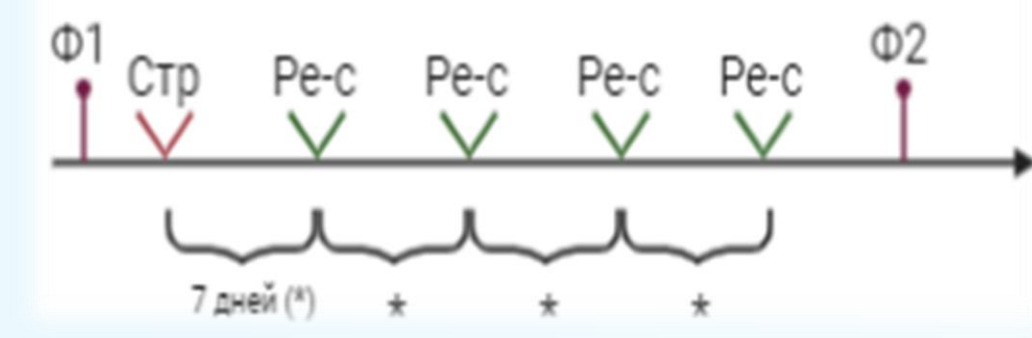
Было показано, что в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) важную роль играет изменение активности тормозной системы префронтальной коры. Префронтальная кора контролирует импульсивное поведение и участвует в реализации когнитивных функций мозга [1, 2]. Данные об изменении торможения в префронтальной коре при стрессовых состояниях противоречивы: имеются сведения, как об уменьшении [3, 4, 5], так и об увеличении активности ГАМКергической системы [6, 7, 8].

В данной работе мы моделировали ПТСР у животных и исследовали, каким образом изменяется активность ГАМКергической системы под воздействием стресса, а также как это отразится на пластичности синапсов префронтальной коры и поведении животных.

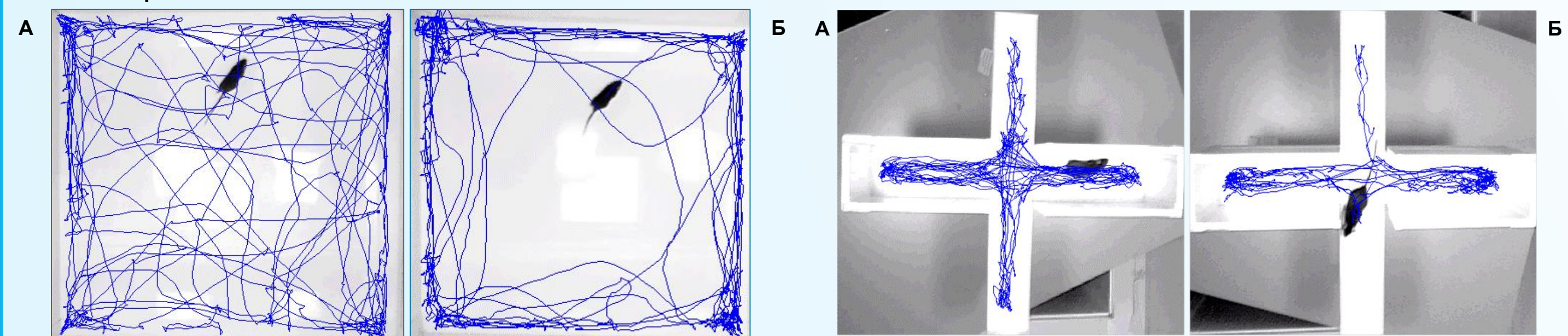
Методология

Для воспроизведения экспериментальной модели ПТСР на мышах C57BL мы использовали протокол «единичного длительного стресса» (ЕДС) [9].

Схема эксперимента
 Ф1 - первичная процедура фенотипирования;
 Стр - основное стрессирование;
 Ре-с - процедура рестресса;
 Ф2- вторичная процедура фенотипирования



Формирование стрессового состояния у животных подтверждали по изменениям, которые возникали в поведении животных после воспроизведения протокола ЕДС. Для оценки поведения животных использовали тест «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».



Тест «Открытое поле». Трек животного в открытом поле до (А) и после стрессирования (Б)

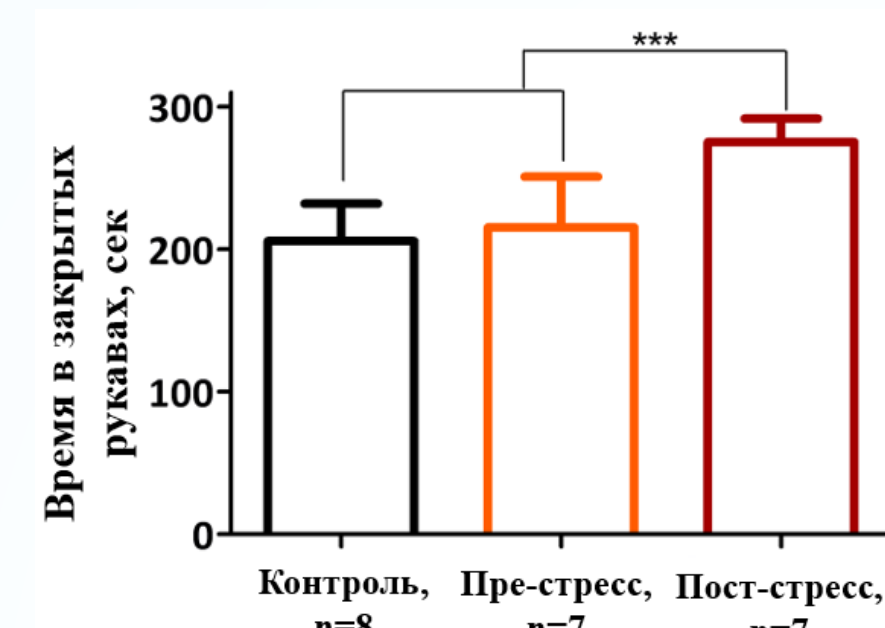
Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт». Треки животных из разных экспериментальных групп: контрольная (А) и стресс-группа (Б)

Чтобы определить каким образом меняется активность ГАМКергической системы при формировании ПТСР, мы при помощи технологии пэтч-кламп регистрировали миниатюрные ингибирующие постсинаптические токи (МИПСТ) в пирамидных нейронах 3 слоя префронтальной коры.

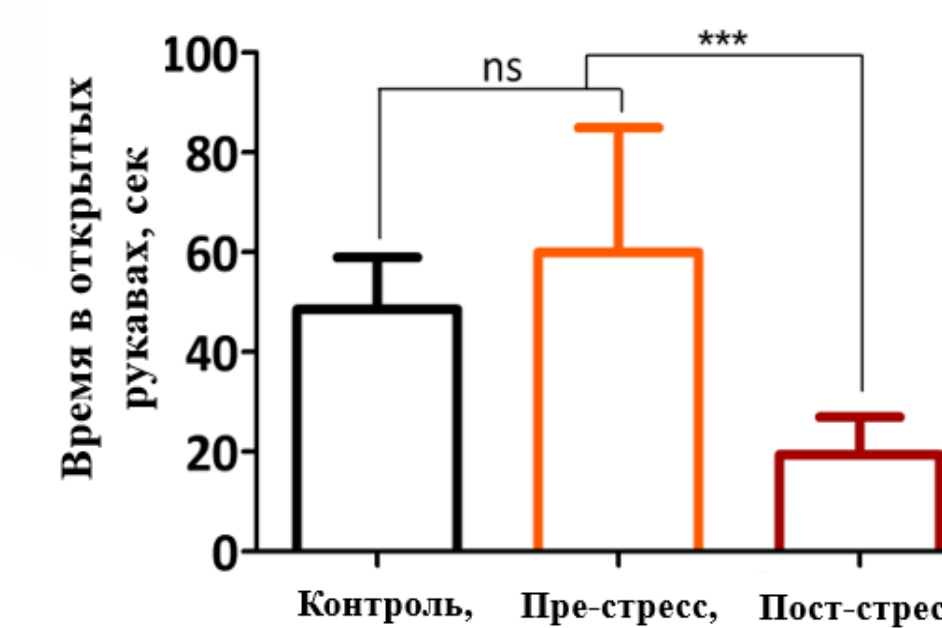
Для исследования влияния активности тормозной системы на пластичность синапсов регистрировали полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) в 3 слое префронтальной коры и индуцировали долговременную потенциацию (ДВП) при помощи 20 высокочастотных электрических стимулов.

Результаты

По результатам оценки поведения животных было подтверждено, что после прохождения протокола ЕДС животные действительно проявляют признаки тревожного стрессового состояния: увеличение смещенной активности, уменьшение локомоторной активности, превалирование норкового инстинкта и снижение исследовательского поведения. При этом поведение контрольной группы не отличалось от результатов тестирования группы ПТСР до воздействия стресса, что свидетельствует об одинаковом психоэмоциональном состоянии животных до начала эксперимента.



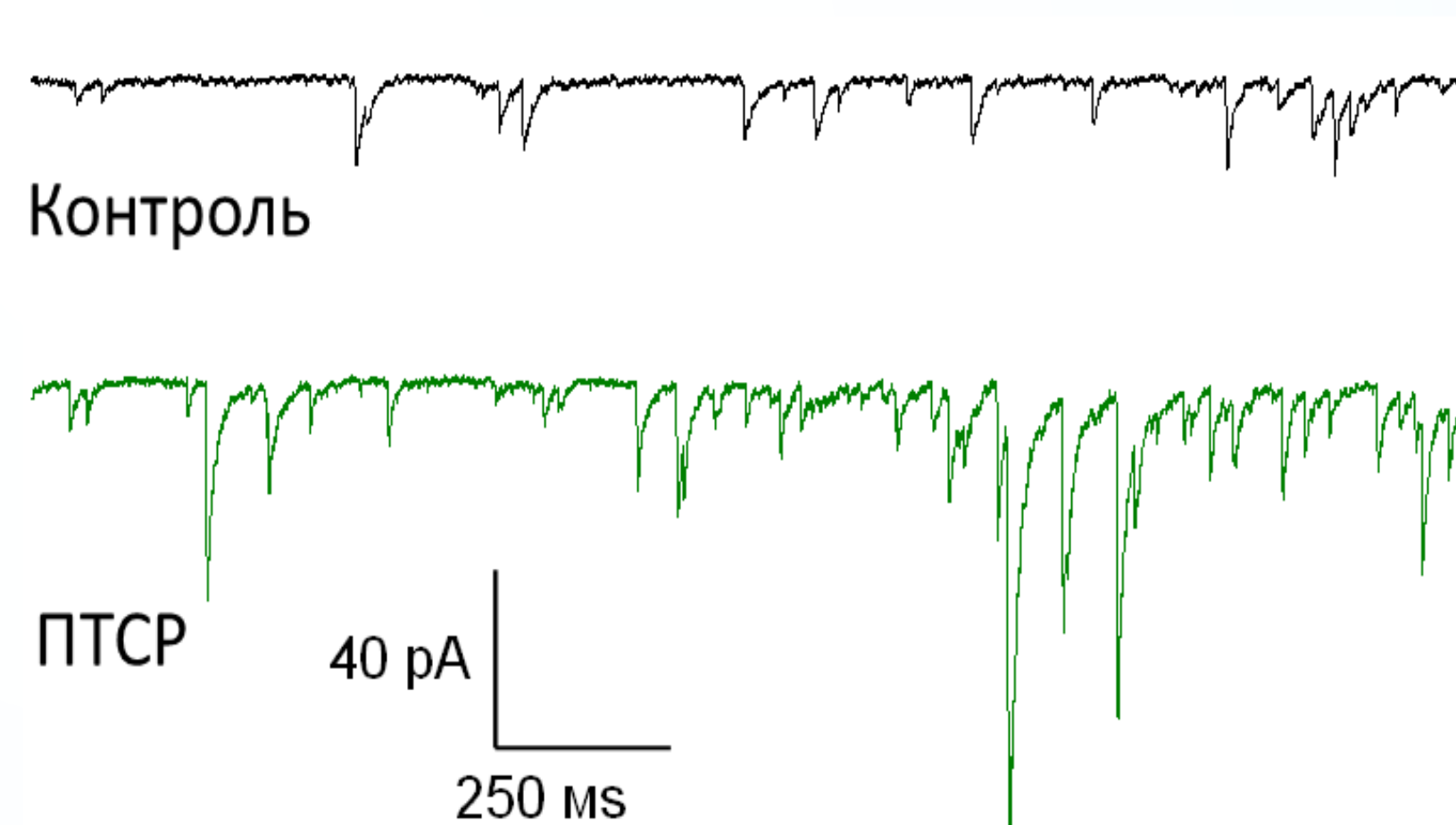
Попарное сравнение результатов нахождения животного в закрытых рукавах в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Где *** - $p \leq 0.001$



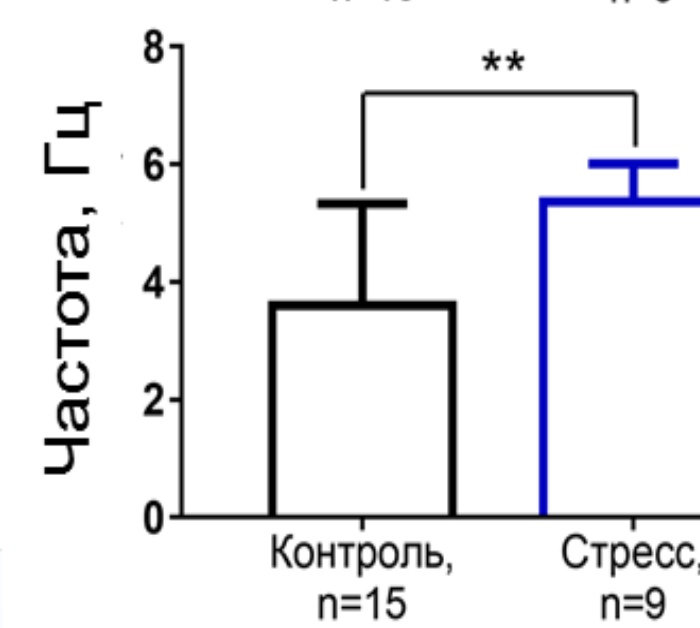
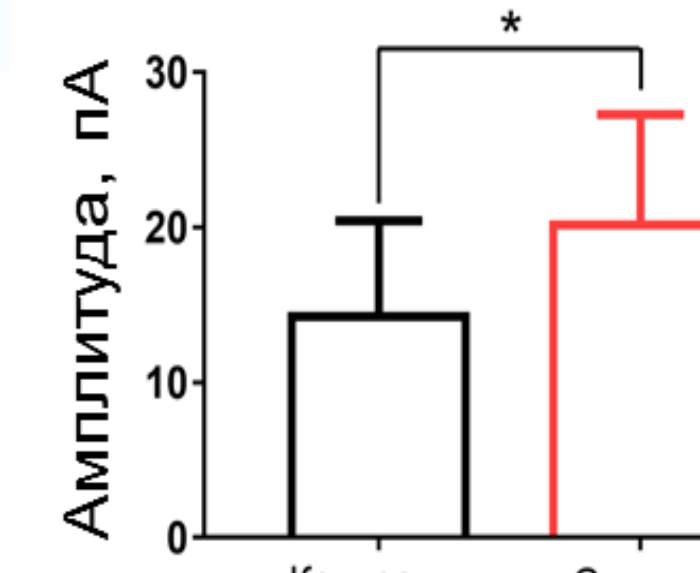
Попарное сравнение результатов нахождения животного в открытых рукавах в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Где *** - $p \leq 0.001$

Результаты анализа МИПСТ пирамидных нейронов префронтальной коры свидетельствуют о значительном увеличении активности тормозной синаптической передачи у животных подвергшихся воздействию стресса. В группе ПТСР амплитуда и частота МИПСТ была значительно выше, чем в контроле.

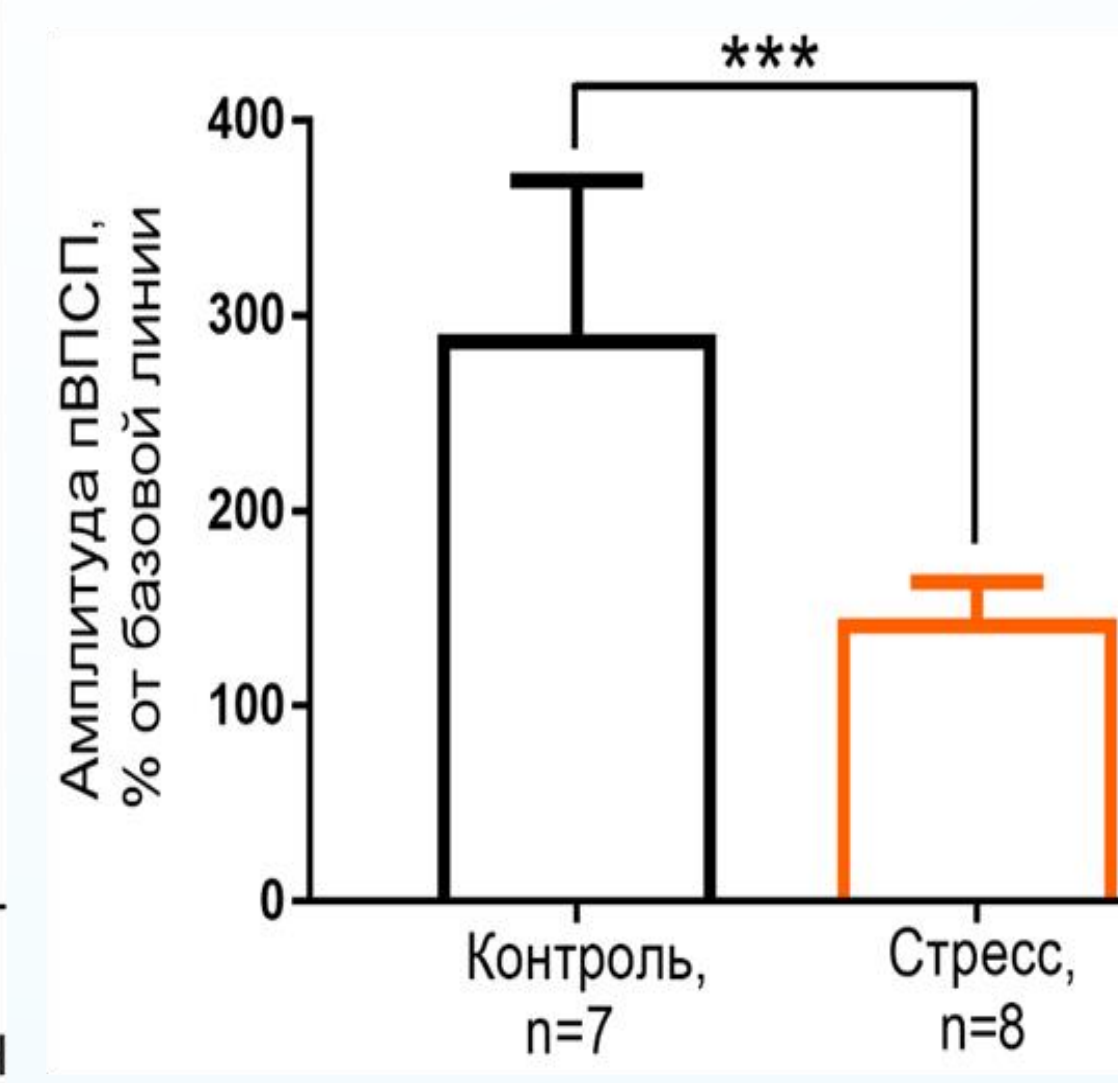
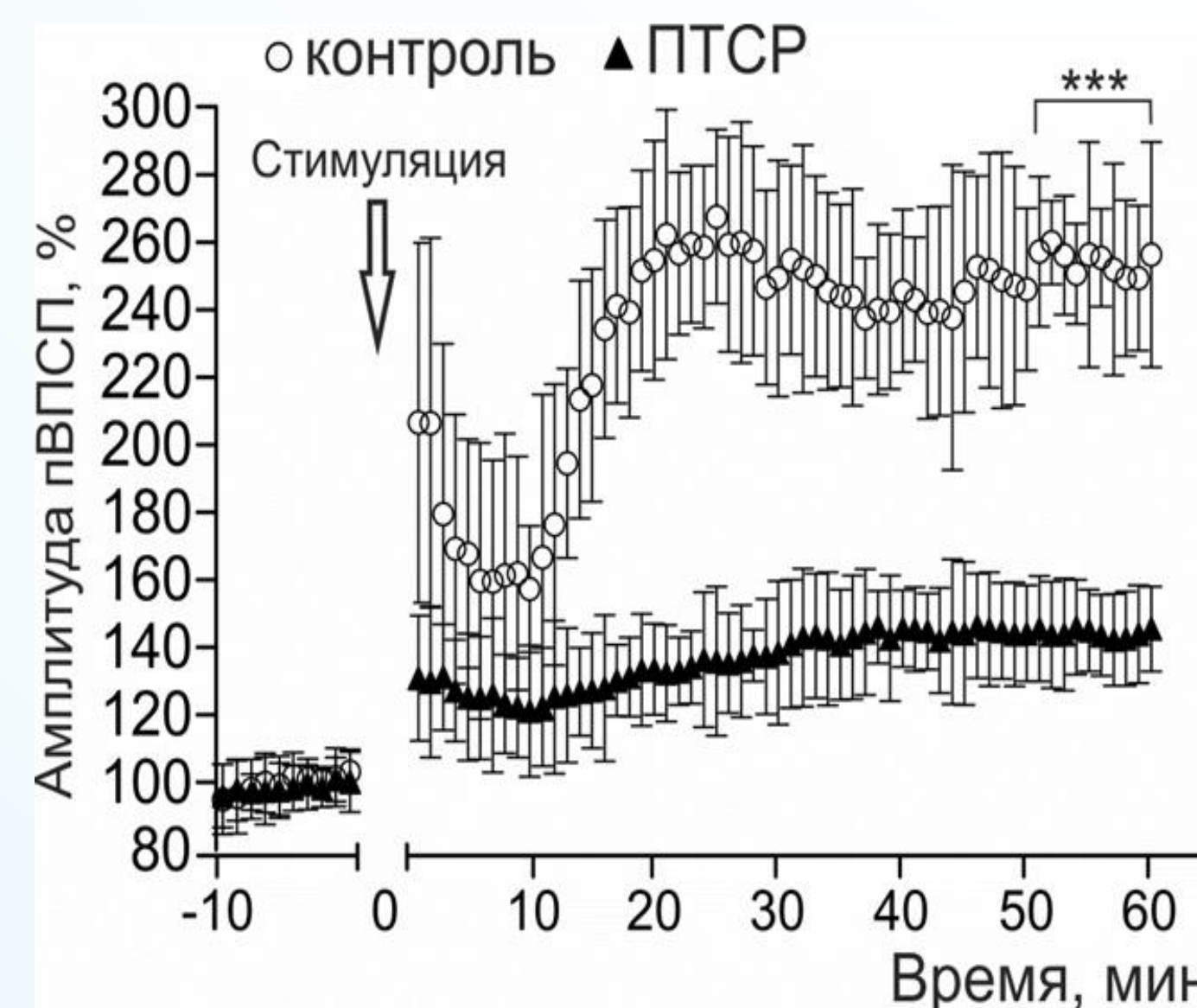
ГАМКа миниатюрные постсинаптические токи



Стресс увеличивает активность тормозной синаптической передачи пирамидных нейронов 3 слоя префронтальной коры. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Где * - $p \leq 0.05$, ** - $p \leq 0.01$ для теста Стьюдента.



Индукция долговременной потенциации синапсов



Увеличение активности тормозной синаптической передачи в префронтальной коре мышей с модельным ПТСР негативно влияет на способность синапсов к индукции долговременной потенциации

Стресс ингибирует способность синапсов к индукции долговременной потенциации. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Где *** - $p \leq 0.001$ для теста Стьюдента.

Заключение

По результатам поведенческого фенотипирования было определено, что животные после прохождения протокола ЕДС проявляют значительно меньшую исследовательскую активность и предпочитают стратегию избегания, у них наблюдается уменьшение локомоторной активности и появление смещенной активности, чего не наблюдается у животных контрольной группы. Данные изменения в поведении животных позволяют нам сделать вывод о том, что процедура проведения протокола ЕДС была проведена корректно, и животные, используемые в дальнейших экспериментах, находятся в состоянии хронического стресса.

Фактором, объясняющим снижение ДВП нейронов префронтальной коры, может служить активация ингибирующей ГАМКергической системы. И при изучении МИПСТ, опосредованных ГАМК-рецепторами, нами был сделан вывод, что действительно, при формировании хронического стрессового состояния происходит активация данной системы. По результатам анализа МИПСТ было определено, что у стрессированных животных возрастает частота и квантовый размер МИПСТ, по сравнению с контрольной группой. Подобные смещения активности вполне объясняют такое превалирование тормозной системы, регистрируемое при ДВП.

Ссылки

- Bremner J.D. Neuroimaging in Posttraumatic Stress Disorder and Other Stress-related Disorders // Neuroimaging Clin. N. Am. 2007. Vol. 17 (4). P. 523.
- Fogaça M. V., Duman R. S. Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions // Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 87.
- Czéh B. et al. Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences // Hippocampus 2015. Vol. 25. P. 393–405.
- Matsumoto K. et al. GABA(A) receptor neurotransmission dysfunction in a mouse model of social isolation-induced stress: possible insights into a non-serotonergic mechanism of action of SSRIs in mood and anxiety disorders // Stress. 2007. Vol. 10(1). P. 3–12.
- Vaiva G. et al. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder // Biological Psychiatry. 2004. Vol. 55(3). P. 250–254.
- McKlveen J.M. et al. Chronic stress increases prefrontal inhibition: a mechanism for stress-induced prefrontal dysfunction // Biol. Psychiatry. 2016. Vol. 80. P. 754–764.
- Dubin M.J. et al. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy // Psychiatry Neurosci. 2016. Vol. 41(3). P. 37–45.
- Michels L. et al. Prefrontal GABA and glutathione imbalance in posttraumatic stress disorder: Preliminary findings // Psychiatry Research: Neuroimaging. 2014. Vol. 224. P. 288–295.
- Yamamoto S. et al. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder // Depress. Anxiety. 2009. Vol. 26 (12). P. 1110–1117.