

определенных нейронов NO может вызывать гиперполяризацию мембраны. Предполагается, что реакция нейрона на NO зависит от места расположения его в нейронной сети.

Выводы. Установлено, что аппликация донора оксида азота – нитропруссид натрия – вызывает гиперполяризационное смещение мембранного потенциала премоторных интернейронов оборонительного поведения виноградной улитки. Предполагается, что реакция нейрона на NO зависит от места расположения его в нейронной сети.

Литература

1. Balaban P.M., Roshchin M.V., Timoshenko A.Kh. et al. Nitric oxide is necessary for labilization of a consolidated context memory during reconsolidation in terrestrial snails // *Eur. J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 2963-2970.
2. Cleary L.J., Lee W.L., Byrne J.H. Cellular correlates of long-term sensitization in *Aplysia* // *J. Neurosci.* – Vol. 18. – P. 5988-5998.
3. Gainutdinov Kh.L., Chekmarev L.Yu., Gainutdinova T.H. Excitability increase in withdrawal interneurons after conditioning in snail // *NeuroReport.* – 1998. – Vol. 9. – P. 517-520.
4. Mozzachiodi R., Lorenzetti F.D., Baxter D.A. et al. Changes in neuronal excitability serve as a mechanism of long-term memory for operant conditioning // *Nature Neurosci.* – 2008. – Vol. 11. – P. 1146-1148.
5. Muranova L.N., Bogodvid T.Kh., Andrianov V.V. et al. Effects of NO donors and inhibitors of NO synthase and guanylate cyclase on the acquisition of a conditioned defense food aversion response in edible snails // *Bull. Experim. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 160, № 4. – P. 414-416.
6. Teyke T. Nitric oxide, but not serotonin, is involved in acquisition of food-attraction conditioning in the snail *Helix pomatia* // *Neurosci. Lett.* – 1996. – Vol. 206. – P. 29-32.
7. Schulz D.J. Plasticity and stability in neuronal output via changes in intrinsic excitability: it's what's inside that counts // *J. Exp. Biol.* 2006. – Vol. 209. – P. 4821-4827.
8. Susswein A.J., Katzoff A., Miller N. et al. Nitric oxide and memory // *Neuroscientist.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 153-162.
9. Steinert J.R., Chernova T., Forsythe I.D. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia // *Neuroscientist.* – 2010. – Vol. 16. – P. 435-452.

РОЛЬ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В ОКИСЛИТЕЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

**Бондарюк Е. В., Кречак В. В., Лавринович Е. Е.,
Фан Мин Гианг, Нгуен Ман Куонг**

Белорусский государственный университет, Минск
bondev@mail.ru

Одной из важнейших глобальных проблем современного мира, имеющей социальные и экономические последствия, является наиболее часто встречающееся депрессивное расстройство психики, для которого характерны пониженное настроение и активность, расстройство мышления, и другие

симптомы. При депрессии увеличивается риск развития других заболеваний, включая онкологические и нейродегенеративные, возможна потеря работоспособности, депрессия является причиной многих случаев самоубийства. Считается, что патогенез депрессии определяется многими факторами, одним из которых является увеличение синтеза и активности митохондриального фермента моноаминоксидазы-А (МАО-А) вследствие повышенного уровня глюкокортикоидов, имеющего место при хроническом стрессе [1]. При этом однократное повышение уровня гормонов стресса приводит к угнетению активности МАО-А, что играет адаптивную роль при остром стрессе.

МАО-А – флаavin-содержащий фермент (ЕС 1.4.3.4), который катализирует окислительное дезаминирование экзогенных и эндогенных аминов, играя важнейшую роль в метаболизме нейроактивных и вазоактивных регуляторных аминов, а также в детоксикации потенциально токсичных экзогенных моноаминов. МАО-А участвует в метаболизме нейротрансммиттера серотонина – ключевого регулятора настроения. Одним из продуктов метаболизма серотонина с участием МАО-А является H_2O_2 , повышенная активность которого может вызвать развитие окислительного стресса в мозге [2]. Ингибиторы МАО-А применяются в качестве антидепрессантов с середины прошлого века, один из них – хлоргилин.

В данной работе мы оценивали изменение количества и активности МАО-А в мозге, а также уровень маркеров окислительного стресса в модели хронического стресса у мышей.

Материалы и методы. В работе использовали самцов мышей линии C57BL/6J возрастом 6 недель, которые были разделены на 3 группы по 5 животных в каждой группе: контроль, стресс и стресс + хлоргилин. Животные ежедневно в течение двух недель подвергались одному из типов мягкого стресса: принудительное плавание в воде с разной температурой в течение 15 минут, подвешивание за хвост 15 минут, лишение пищи на сутки, лишение воды на сутки. Мыши третьей группы ежедневно получали инъекции хлоргилина (водный раствор 150 мкл внутривентрикулярно, 10 мг/кг). В последний день эксперимента животных подвергали принудительному плаванию и немедленно декапитировали, извлекали мозг, промывали охлажденным раствором 0,9% NaCl и гомогенизировали с 9 объемами 10 мМ Na-фосфатного буфера, pH 7,4. Часть гомогената использовали для получения митохондриальной фракции методом дифференциального центрифугирования, как описано в [3], в оставшемся гомогенате определяли содержание ТБК-активных продуктов и карбонильных производных белков [3].

Активность МАО-А определяли в митохондриальной фракции мозга с помощью флуоресцентного метода. Реакционная среда содержала: 50 мМ Na-фосфатный буфер, pH 7,4, 1 ммоль/л серотонина в качестве субстрата МАО-А, 100 мкмоль/л Амплекс-ред реагента, 1 ед/мл пероксидазы хрена, 0,5 мг/мл белка митохондриальной фракции. Смесь инкубировали 20 минут при 37°C и измеряли интенсивность флуоресценции при длине волны возбуждения 550 нм (щель 5 нм) и длине волны эмиссии 590 нм (щель

5 нм) на спектрофлуориметре Varioskan Flash (Thermo Scientific, Австралия). Активность МАО-А выражали в нмоль/мин/мг белка.

Достоверность различий оценивали с помощью метода ANOVA с тестом Тьюкей-Крамера ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Уровень карбонилов белков и ТБК-активных продуктов у мышей, подвергавшихся хроническому стрессу в течение двух недель, был повышен, однако отличие уровней от аналогичного показателя в контрольной группе не было статистически достоверным. Хотя имеются сведения о значительном увеличении уровня маркеров окислительного стресса в мозге при гораздо менее продолжительном воздействии стрессовых факторов (принудительное плавание на протяжении пяти дней) [3], в экспериментах подобного рода, как правило, используются более сложные схемы с большим количеством разнообразных стрессовых факторов. У мышей, подвергавшихся хроническому стрессу и получавших инъекции хлоргилина, наблюдалось достоверное снижение как уровня карбонилов белков, так и ТБК-активных продуктов по сравнению с группой стресса, на 23 и 34%, соответственно. Активность МАО-А у мышей, получавших хлоргилин, составляла 17% от уровня группы стресса. Хлоргилин является известным специфическим ингибитором МАО-А, однако его применение в качестве антидепрессанта ограничено из-за необратимого ингибирования МАО-А, кроме мозга, также и в тонком кишечнике, где фермент играет важную роль в обезвреживании потенциально токсичных экзогенных аминов, таких как тирамин (вызывает выброс норадреналина и повышение артериального давления).

Выводы. На основании полученных результатов можно заключить, что увеличение активности МАО-А, вызванное хроническим стрессом, играет незначительную роль в продукции активных форм кислорода и развитии окислительного стресса в мозге.

Литература

1. Soliman A., Udemgba C., Fan I. et al. Convergent effects of acute stress and glucocorticoid exposure upon MAO-A in humans // J. Neurosci. – 2012. – Vol. 32, № 48. – P. 17120-17127.
2. Meyer J.H., Ginovart N., Boovariwala A. et al. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression // Arch Gen Psychiatry. – 2006. – Vol. 63, № 11. – P. 1209-1216.
3. Yoshino S., Hara A., Sakakibara H. et al. Effect of quercetin and glucuronide metabolites on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria // Nutrition. – 2011. – Vol. 27. – P. 847-852.