

УДК 612.821.6

## МЕТИЛОБОГАЩЕННАЯ ДИЕТА МАТЕРИ ПОВЫШАЕТ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ТОНУС МЕЗОЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА У ВЗРОСЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС ЛИНИИ WAG/Rij

© 2022 г. К. Ю. Саркисова<sup>1,\*</sup>, Е. А. Федосова<sup>1</sup>, А. Б. Шацкова<sup>1</sup>, В. Б. Наркевич<sup>2</sup>, В. С. Кудрин<sup>2</sup>

Представлено академиком РАН М.В. Угрюмовым

Поступило 18.05.2022 г.

После доработки 09.06.2022 г.

Принято к публикации 10.06.2022 г.

Цель работы – выяснить, влияет ли метилобогатая диета матери на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij. Впервые показано, что метилобогатая диета матери (холин, бетаин, фолиевая кислота, витамин B12, L-метионин, цинк) во время перинатального периода повышает дофаминергический тонус мезолимбической системы мозга у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij, что сопровождается подавлением симптомов наследственной абсанс-эпилепсии и коморбидной депрессии. Результаты свидетельствуют о том, что метилобогатая диета матери во время перинатального периода может служить новой терапевтической стратегией предотвращения развития гипофункции мезолимбической дофаминергической системы мозга и ассоциированной с ней наследственной абсанс-эпилепсии и коморбидной депрессии у потомства.

*Ключевые слова:* абсанс-эпилепсия, коморбидная депрессия, генетическая модель, метилобогатая диета матери, потомство, моноамины мозга

DOI: 10.31857/S2686738922050250

Крысы линии WAG/Rij являются валидной моделью детской абсансной эпилепсии (АЭ) и коморбидной депрессии [1]. АЭ – неконвульсивная форма генерализованной эпилепсии, характеризующейся спонтанными пик-волновыми разрядами (ПВР) на ЭЭГ, которые сопровождаются внезапным прерыванием текущей активности и отключением сознания (отсутствие реагирования на внешние стимулы) [2]. Предыдущие нейрохимические [3] и фармакологические [4] исследования показали, что симптомы коморбидной депрессии у крыс линии WAG/Rij связаны с пониженным содержанием дофамина (ДА) в прилежащем ядре, что указывает на пониженный тонус мезолимбической ДАергической системы мозга. Дисфункция ДАергической системы мозга у крыс линии WAG/Rij возникает в возрасте 2–3 мес, когда появляются первые симптомы АЭ и комор-

бидной депрессии. С возрастом, по мере нарастания гипофункции ДАергической системы мозга, симптомы АЭ и коморбидной депрессии усугубляются [3]. Имеются доказательства того, что пониженный ДАергический тонус играет важную роль также в патогенезе АЭ [5]. Примечательно, что изменения в ДАергической системе мозга предшествуют возникновению как АЭ [5], так и коморбидной депрессии [3], указывая на важную роль ДАергической системы в патогенезе обеих патологий.

Хотя АЭ и коморбидная депрессия у крыс линии WAG/Rij генетически обусловлены, наши предшествующие данные показали, что этот патологический фенотип может корректироваться эпигенетически, например, под влиянием усиленной материнской заботы [6]. Ранее нами было обнаружено, что другой эпигенетический фактор, такой как метилобогатая диета (МОД) матери во время перинатального периода, подавляет проявление АЭ и коморбидной депрессии у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij [7]. Используемая нами диета содержала компонентом одноуглеродного цикла, конечным продуктом которого является S-аденозилметионин (SAME) [8]. SAME является универсальным донором метильных групп, необходимых для метили-

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

\*e-mail: karine.online@yandex.ru

рования ДНК, — одного из наиболее изученных эпигенетических механизмов, которые изменяют экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Предполагалось, что МОД матери на ранних стадиях развития приведет к активации процесса метилирования ДНК и, как следствие, к изменению экспрессии генов у потомства крыс линии WAG/Rij. Пилотные исследования показали, что МОД матери повышает у потомства крыс линии WAG/Rij экспрессию генов, патогенетически значимых для АЭ и коморбидной депрессии: гена ионных каналов HCN1 в соматосенсорной коре (область генерации ПВР) и гена тирозингидроксилазы — фермента, лимитирующего скорость синтеза ДА, в прилежащем ядре [9]. Известно, что SAMe влияет не только на метилирование ДНК, но как кофактор вовлечен в синтез многих нейромедиаторов в мозге — ДА, норадреналина (НА), серотонина (5-ОТ), с недостаточностью которых связано возникновение депрессивных расстройств [8]. В связи с этим мы предположили, что коррекция патологического фенотипа, вызываемая МОД матери у потомства крыс линии WAG/Rij, может быть связана с повышением активности мезолимбической ДАергической системы мозга.

Цель работы — выяснить, влияет ли МОД матери на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij. Для достижения этой цели самкам крыс линии WAG/Rij предоставляли контрольную диету (КД) или МОД в течение одной недели до спаривания, в течение двух недель спаривания, во время беременности и в течение одной недели после рождения детенышей [7]. МОД на 1 кг пищи содержала доноры метильных групп (холин — 5 г, бетаин — 15 г, L-метионин — 7.5 г) и кофакторы одноуглеродного цикла (фолиевая кислота — 15 мг, витамин B12 — 1.5 мг, цинк — 150 мг). Эти добавки смешивали с 4-зерновой кашей, творогом и свежими яйцами [7, 10]. Самцы потребляли стандартную диету, за исключением периода спаривания. Во время спаривания самцы потребляли ту же самую диету, что и самки (КД или МОД). Показано, что МОД матери аналогичного состава вызывает коррекцию аудиогенных припадков у потомства крыс линии КМ [10] и агути-окраса волосяного покрова у мышей [11]. Эти положительные фенотипические эффекты были связаны с усилением метилирования ДНК.

Данная работа проведена на крысах-самцах инбредной линии WAG/Rij, разводимых в институте ВНД и НФ РАН и представляющих примерно 73 поколение от родителей, исходно полученных из Нидерландов (Университет Radboud, Наймеген) в 1995 г. Использовано 7-месячное потомство, рожденное матерями, потреблявшими КД ( $n = 8$ ) и МОД ( $n = 8$ ). Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным

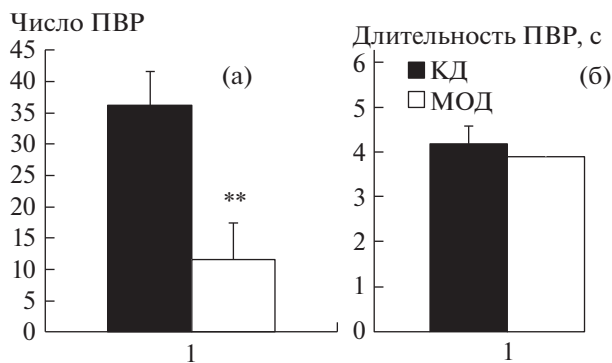
доступом к пище и воде по 4 особи в клетке в условиях естественного цикла день-ночь. Регистрацию ЭЭГ (с 16.00–19.00) с фронтальных (AP 2 мм, L 2.5 мм) и окципитальных (AP — 6 мм, L 4 мм) отделов коры мозга осуществляли у свободно передвигающихся животных с помощью беспроводного 8-канального усилителя биопотенциалов BR8V1 в соответствии с ранее описанным методом [6, 7]. Выраженность АЭ оценивали по числу и длительности ПВР. Выраженность коморбидной депрессии оценивали в тестах вынужденного плавания и предпочтения 2%-го раствора сахарозы (показатель агедонии) аналогично предыдущей работе [7]. После регистрации ЭЭГ и поведения у тех же самых животных исследовали нейрохимию мозга. Содержание моноаминов и их метаболитов в терминальных областях ДАергических систем мозга, таких как префронтальная кора, прилежащее ядро, стриатум, гипоталамус и гиппокамп, определяли с помощью метода ВЭЖХ с электрохимической детекцией, детально описанного ранее [3].

Статистическую обработку данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим определением различий между средними значениями показателей по тесту Ньюмена–Кейлса и критерию U Манна–Уиттни. Связь между различными показателями оценивали по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена. Эксперименты проведены в соответствии с международными правилами содержания и обращения с животными (Директива Европейского сообщества — Directive 2010/63/EU) и принципами, изложенными в положениях ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

ANOVA показал, что МОД матери оказывает значимое влияние на число ПВР [ $F(1.14) = 9.47$ ,  $p < 0.01$ ], но не влияет на их среднюю длительность (рис. 1).

МОД матери вызывала значимое уменьшение длительности иммобильности  $F(1.14) = 17.92$ ,  $p < 0.001$ , увеличение латентного периода иммобильности [ $F(1.14) = 9.22$ ,  $p < 0.01$ ] и длительности 1-го эпизода активного плавания (climbing) [ $F(1.14) = 5.78$ ,  $p < 0.05$ ], а также увеличение предпочтения сахарозы [ $F(1.14) = 10.20$ ,  $p < 0.01$ ] (рис. 2).

МОД матери не оказывала значимого влияния на длительность плавания [ $F(1.14) = 3.13$ ,  $p = 0.1$ ], ANOVA выявил значимый эффект МОД матери на содержание ДА [ $F(1.14) = 4.21$ ,  $p = 0.05$ ], а также на показатель метаболизма ДА — ГВК/ДА [ $F(1.14) = 11.08$ ,  $p < 0.01$ ] в прилежащем ядре: МОД повышала концентрацию ДА и уменьшала отношение ГВК/ДА. В стриатуме МОД матери вызывала повышение уровня НА [ $F(1.14) = 10.20$ ,  $p < 0.01$ ], уменьшение содержания ДА [ $F(1.14) = 5.20$ ,



**Рис. 1.** Влияние МОД матери на число (а) и среднюю длительность (б) ПВП у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij. Средние значения  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). \*\* –  $p < 0.01$ .

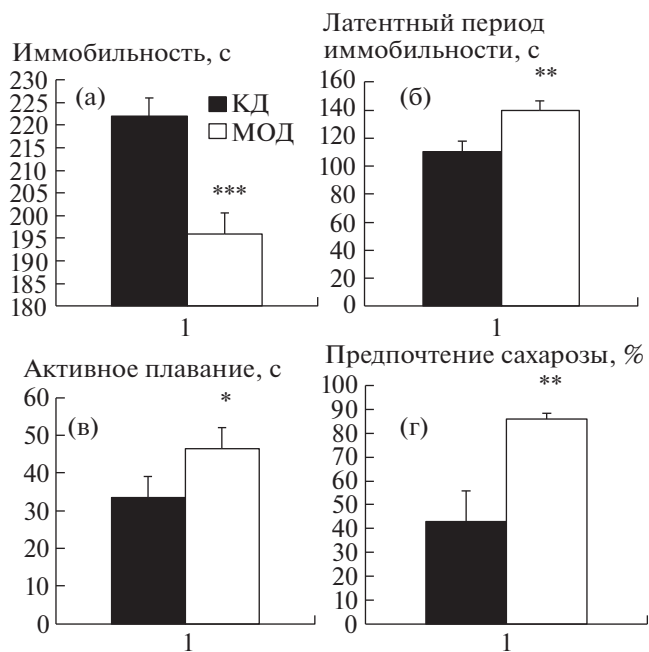
$p < 0.05$ ], метаболита ДА – ДОФУК [ $F(1.14) = 12.54, p < 0.01$ ] и показателя метаболизма ДА – ГВК/ДА [ $F(1.14) = 8.57, p < 0.05$ ].

В гиппокампе МОД матери вызывала значимое уменьшение содержания ДА [ $F(1.14) = 6.74, p < 0.05$ ] и увеличение показателя метаболизма ДА (отношение ГВК/ДА) [ $F(1.14) = 9.69, p < 0.01$ ]. Значимых влияний МОД матери на содержание моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре и гипоталамусе не обнаружено, за исключением тенденции к увеличению показателей метаболизма ДА (отношение ДОФУК/ДА) и 5-ОТ (5-ОИУК/5-ОТ) в гипоталамусе (табл. 1).

Обнаружена положительная корреляция между содержанием ДА в прилежащем ядре и предпочтением сахарозы [ $R(S) = 0.83, p < 0.05$ ], а также между содержанием ДА в стриатуме и длительностью 1-го эпизода активного плавания [ $R(S) = 0.77, p < 0.05$ ].

Установлена отрицательная корреляция между содержанием ДА в гиппокампе и длительностью 1-го эпизода активного плавания [ $R(S) = -0.75, p < 0.05$ ]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между содержанием ДОФУК в прилежащем ядре и латентным периодом иммобильности в тесте вынужденного плавания [ $R(S) = 0.76, p < 0.05$ ].

Результаты свидетельствуют о том, что МОД матери подавляет проявление АЭ и коморбидной депрессии у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij, что согласуется с ранее полученными данными [7]. Этот благоприятный фенотипический эффект МОД ассоциировался с повышением содержания ДА в прилежащем ядре, что свидетельствует о повышении тонуса мезолимбической ДА-ергической системы мозга. Мезолимбическая ДА-ергическая система мозга, связанная с мотивацией и подкреплением, играет важную роль в патогенезе депрессии [12] и ее фармакологической коррекции [13]. Недостаточность ДА в прилежа-



**Рис. 2.** Влияние МОД матери на длительность иммобильности (а), латентный период иммобильности (б), длительность 1-го эпизода активного плавания (climbing) (в) и предпочтение сахарозы (г) у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij. Средние значения  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). \*\*\* –  $p < 0.001$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \* –  $p < 0.05$ .

щем ядре вносит существенный вклад в патофизиологию ключевого симптома депрессивных расстройств, такого как агедония. Ранее нами было показано, что нейрохимическим механизмом поведенческих симптомов депрессии (повышенная иммобильность в тесте вынужденного плавания и пониженное потребление/предпочтение сахарозы) у крыс линии WAG/Rij является пониженное содержание ДА в прилежащем ядре [3]. Установлено, что повышение содержания ДА в прилежащем ядре приводит к уменьшению симптомов депрессивноподобного поведения (уменьшение длительности иммобильности в тесте вынужденного плавания и увеличение потребления сахарозы) [14, 15]. Эти данные позволяют предположить, что коррекция симптомов коморбидной депрессии, вызываемая МОД матери у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij, связана с повышением концентрации ДА в прилежащем ядре. Это предположение подтверждается наличием положительной корреляции между предпочтением сахарозы и концентрацией ДА в прилежащем ядре. Интересно, что системное или локальное (в прилежащее ядро) введение ДА-ергических агонистов подавляло симптомы АЭ (уменьшало число ПВП), а введение ДА-ергических антагонистов, напротив, увеличивало число ПВП [5, 16]. Эти данные указывают на то, что коррекция АЭ у

**Таблица 1.** Влияние МОД матери на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij

Показатели, нмоль/г ткани	Структуры мозга				
	Префронтальная кора	Прилежащее ядро	Стриатум	Гипоталамус	Гиппокамп
НА	3.08 ± 0.22 <b>2.79 ± 0.11</b>	3.75 ± 0.82 <b>3.50 ± 0.51</b>	1.21 ± 0.18 <b>1.78 ± 0.18*</b>	9.30 ± 0.33 <b>8.32 ± 0.81</b>	2.93 ± 0.17 <b>2.94 ± 0.18</b>
ДА	0.50 ± 0.05 <b>0.51 ± 0.03</b>	27.61 ± 2.14 <b>33.75 ± 2.09*</b>	51.77 ± 2.20 <b>45.10 ± 1.99*</b>	1.79 ± 0.07 <b>1.79 ± 0.32</b>	0.28 ± 0.05 <b>0.15 ± 0.01**</b>
ДОФУК	0.52 ± 0.24 <b>0.42 ± 0.67</b>	2.59 ± 0.29 <b>2.61 ± 0.19</b>	3.45 ± 0.17 <b>2.68 ± 0.14**</b>	0.06 ± 0.01 <b>0.09 ± 0.02</b>	0.23 ± 0.06 <b>0.15 ± 0.02</b>
ГВК	0.14 ± 0.04 <b>0.12 ± 0.04</b>	1.36 ± 0.09 <b>1.16 ± 0.14</b>	4.50 ± 1.02 <b>3.78 ± 0.96</b>	0.07 ± 0.01 <b>0.05 ± 0.01</b>	0.06 ± 0.01 <b>0.08 ± 0.01</b>
3-МТ	0.07 ± 0.01 <b>0.12 ± 0.03</b>	1.49 ± 0.37 <b>1.17 ± 0.22</b>	1.22 ± 0.18 <b>1.05 ± 0.1</b>	0.15 ± 0.04 <b>0.27 ± 0.08</b>	0.06 ± 0.01 <b>0.07 ± 0.01</b>
ДОФУК/ДА	0.95 ± 0.35 <b>0.82 ± 0.10</b>	0.09 ± 0.01 <b>0.08 ± 0.01</b>	0.07 ± 0.002 <b>0.06 ± 0.002*</b>	0.03 ± 0.01 <b>0.06 ± 0.01<sup>+</sup></b>	1.09 ± 0.43 <b>1.07 ± 0.18</b>
ГВК/ДА	0.30 ± 0.08 <b>0.23 ± 0.06</b>	0.05 ± 0.003 <b>0.03 ± 0.002**</b>	0.09 ± 0.02 <b>0.08 ± 0.02</b>	0.04 ± 0.01 <b>0.02 ± 0.01</b>	0.24 ± 0.02 <b>0.57 ± 0.10*</b>
5-ОТ	0.65 ± 0.24 <b>0.46 ± 0.17</b>	1.57 ± 0.21 <b>1.32 ± 0.09</b>	1.48 ± 0.12 <b>1.68 ± 0.10</b>	3.82 ± 0.22 <b>3.58 ± 0.20</b>	0.85 ± 0.42 <b>0.24 ± 0.05</b>
5-ОИУК	0.84 ± 0.28 <b>0.58 ± 0.21</b>	0.63 ± 0.15 <b>0.52 ± 0.06</b>	0.73 ± 0.12 <b>0.85 ± 0.12</b>	2.05 ± 0.19 <b>2.08 ± 0.11</b>	2.82 ± 1.45 <b>0.73 ± 0.17</b>
5-ОИУК/5-ОТ	1.47 ± 0.22 <b>1.31 ± 0.25</b>	0.38 ± 0.04 <b>0.39 ± 0.04</b>	0.46 ± 0.07 <b>0.51 ± 0.06</b>	0.53 ± 0.03 <b>0.58 ± 0.02<sup>+</sup></b>	3.41 ± 0.33 <b>3.27 ± 0.38</b>

Средние значения ± ошибка среднего ( $M \pm m$ ),  $n$  – число животных в группе. НА – норадреналин, ДА – дофамин, ДОФУК – 3,4-диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, 3-МТ – 3-метокситирамин, 5-ОТ – серотонин, 5-ОИУК – 5-оксиндолуксусная кислота. Значения показателей у потомства, рожденного матерями, потреблявшими КД,  $n = 8$  (верхняя строчка) и МОД,  $n = 8$  (нижняя строчка, выделено жирным шрифтом). \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , <sup>+</sup> –  $0.05 < p < 0.1$  (тенденция).

потомства, вызываемая МОД матери, может быть также связана с повышением содержания ДА в прилежащем ядре. Однако значимых корреляций между числом ПВР и содержанием ДА в прилежащем ядре не выявлено. Значимых корреляций между длительностью иммобильности в тесте вынужденного плавания и содержанием моноаминов и их метаболитов не обнаружено ни в одной из исследованных структур мозга. Вместе с тем выявлена положительная корреляция между длительностью 1-го эпизода активного плавания (climbing) и содержанием ДА в стриатуме. Эта корреляция, видимо, отражает связь между интенсивностью двигательных реакций во время этого вида поведения (сильные движения передними лапами, подпрыгивания) и концентрацией ДА в стриатуме. Известно, что возникновение повторяющихся спонтанных эпилептических судорог после эпилептического статуса, вызываемого пилокарпином, сопровождается повышением концентрации ДА в гиппокампе и уменьшением скорости его утилизации [17]. Можно предполо-

жить, что уменьшение числа ПВР, вызываемое МОД матери у потомства крыс линии WAG/Rij, обусловлено снижением концентрации ДА и увеличением скорости его утилизации в гиппокампе, а также повышением концентрации НА, который обладает антиэпилептической активностью, в стриатуме. Уменьшение содержания ДА и увеличение содержания НА в стриатуме свидетельствуют о повышении активности ДА-β-гидроксилазы. Интересно, что МОД вызывала повышение уровня ДА в прилежащем ядре, но уменьшала его содержание в стриатуме и гиппокампе. Такое разнонаправленное действие МОД, видимо, связано со спецификой морфо-функциональной организации мезолимбической и нигростриатной ДАергетических систем, а также с особенностями эпигенетической регуляции обмена моноаминов в этих структурах мозга. Системные факторы, такие как стресс или фармакологические препараты, обычно вызывают однонаправленные нейрохимические эффекты, которые могут быть в разной степени выражены в различных структурах мозга.

Возможно, что разнонаправленность эффектов обусловлена опосредованным влиянием диеты матери на мезолимбическую ДАергическую систему через другие нейромедиаторные системы мозга, например ГАМКергическую, глутаматергическую. Это предположение требует дальнейшей проверки. Отсутствие эффекта МОД на ДАергическую систему во фронтальной коре (мезокортикальная система) может свидетельствовать в пользу этого предположения. В случае прямого влияния МОД наблюдалось бы однонаправленное ее влияние на весь процесс синтеза, метаболизма и рецепторной регуляции ДА в разных структурах мозга в равной степени, что характерно для действия нейролептиков, психостимуляторов и некоторых антидепрессантов. Известно, что глутаматергическая система гиппокампа может усиливать активность ДАергических нейронов в вентральной тегментальной области и повышать содержание ДА в прилежащем ядре [18]. В связи с этим избирательное повышение уровня ДА в терминальной области мезолимбической системы мозга (прилежащее ядро) могло бы быть, в частности, объяснено влиянием глутаматергической системы гиппокампа.

Таким образом, в настоящей работе впервые показано, что МОД матери во время перинатального периода вызывает стойкое повышение тонуса мезолимбической ДАергической системы мозга у потомства крыс линии WAG/Rij, которое сохраняется спустя длительное время после прекращения действия МОД. Можно предположить, что возможным механизмом положительного эффекта МОД матери на тонус мезолимбической ДАергической системы мозга у потомства является прямое активирующее воздействие донора метильных групп SAME на синтез ДА, а также опосредованный эффект через активацию метилирования ДНК и экспрессии гена тирозингидроксилазы — фермента, катализирующего синтез ДА, что было показано нами ранее [9]. Известно, что нарушения реакций трансметилирования и дефицит SAME из-за недостаточности доноров метильных групп приводят к неврологическим и психическим заболеваниям, включая эпилепсию и депрессию. На киндлинговой модели височной эпилепсии у крыс показан антиэпилептический эффект SAME [19]. На модели депрессии, вызываемой хроническим умеренным стрессом у мышей, продемонстрирован также антидепрессантный эффект SAME (уменьшение длительности иммобильности в тесте вынужденного плавания и увеличение предпочтения сахара) [20].

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что диета матери, обогащенная донорами метильных групп и кофакторами одноуглеродного цикла, может быть использована в качестве новой терапевтической стратегии, чтобы

предотвратить развитие гиподисфункции мезолимбической ДАергической системы мозга и ассоциированной с ней наследственной АЕ и коморбидной депрессии у потомства.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00327а.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarkisova K., van Luijtelaaar G. // Progress Neuro-Psychopharm. Biol. Psychiatry. 2011. V. 35. P. 854–876.
2. Blumenfeld H. // Progress Brain Res. 2005. V. 150. P. 271–286.
3. Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Кудрин В.С., и др. // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. Т. 63. № 3. С. 303–315.
4. Sarkisova K.Yu., Kulikov M.A., Midzyanovskaya I.S., et al. // Neurosci. Behav. Physiol. 2008. V. 38. № 2. P. 119–128.
5. Cavarec F., Krauss P., Witkowski T., et al., // Epilepsia. 2019. V. 60. P. 2128–2140.
6. Sarkisova K.Y., Gabova A.V. // Genes Brain Behav. 2018. V. 17. № 7: e12477.
7. Саркисова К.Ю., Габова А.В., Федосова Е.А., и др. // Доклады Академии наук. Науки о жизни. 2020. Т. 494. С. 508–512.
8. Mischoulon D., Fava M. // Am. J. Clin. Nutr. 2002. V. 76 (suppl). P. 1158S–1161S.
9. Sarkisova K., Fedosova E., Shatskova A., et al. // Epilepsia. 2021. V. 62. Issue S3. P. 135–136.
10. Poletaeva I.I., Surina N.M., Ashapkin V.V., et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2014. V. 127. P. 21–26.
11. Cooney C.A., Dave A.A., Wolff G.L. // J. Nutr. 2002. V. 132. № 8 (Suppl.). P. 2393S–2400S.
12. Nestler E.J., W.A., Jr. // Biol. Psychiatry. 2006. V. 59. P. 1151–1159.
13. Shirayama Y., Chaki S. // Curr. Neuropharmacol. 2006. V. 4. P. 277–291.
14. Kitamura Y., Yagi T., Kitagawa K., et al. // Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol. 2010. V. 382. P. 151–158.
15. Hajnal A., Norgren R. // Brain Res. 2001. V. 904. P. 76–84.
16. Deransart C., Riban V., Marescaux C., et al. // Neurosci. 2000. V. 100. P. 335–344.
17. Cavalheiro E.A., Fernandes M.J., Turski L., et al. // Epilepsia. 1994. 35. P. 1–11.
18. Floresco S.B., Todd C.L., Grace A.A. // J. Neurosci. 2001. V. 21. P. 4915–4922.
19. Dhediya R.M., Joshi S.S., Gajbhiye S.V., et al. // Epilepsy Behav. 2016. V. 61. P. 153–157.
20. Luo X., Fang T.-Y., Zhang Y., et al. // Neuropsychiatry (London). 2018. V. 8. P. 495–504.

## MATERNAL METHYL-ENRICHED DIET INCREASES DOPAMINERGIC TONE OF THE MESOLIMBIC BRAIN SYSTEM IN ADULT OFFSPRING OF WAG/Rij RATS

K. Yu. Sarkisova<sup>a, #</sup>, E. A. Fedosova<sup>a</sup>, A. B. Shatskova<sup>a</sup>, V. B. Narkevich<sup>b</sup>, and V. S. Kudrin<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russian Federation*

<sup>b</sup>*Federal State Budgetary Scientific Research Institution "Scientific Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov", Moscow, Russian Federation*

<sup>#</sup>*e-mail: karine.online@yandex.ru*

Presented by Academician of the RAS M.V. Ugryumov

The aim of this study is to find out whether maternal methyl-enriched diet affects the content of monoamines and their metabolites in brain structures of adult WAG/Rij offspring. It has been shown for the first time that maternal methyl-enriched diet (choline, betaine, folic acid, vitamin B12, L-methionine, zink) during the perinatal period increases dopaminergic tone of the mesolimbic brain system in adult offspring of WAG/Rij rats, which is accompanied by the suppression of the symptoms of genetic absence epilepsy and comorbid depression. Results suggest that maternal methyl-enriched diet during the perinatal period may be served as a new therapeutic strategy to prevent the development of a hypofunction of the mesolimbic dopaminergic brain system and associated genetic absence epilepsy and comorbid depression in offspring.

*Keywords:* absence epilepsy, comorbid depression, genetic model, maternal methyl-enriched diet, offspring, brain monoamines