

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 57.05;616.89;57.017.32

**ПРЕВЕНТИВНАЯ УМЕРЕННАЯ ГИПОКСИЯ ПОВЫШАЕТ СОДЕРЖАНИЕ
КОРТИКОСТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МОЗГЕ КРЫС
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДЕПРЕССИИ**

© 2020 г. К. А. Баранова*

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 11.10.2019 г.

После доработки 18.11.2019 г.

Принята к публикации 06.12.2019 г.

Вовлечение кортикостероидных рецепторов мозга в антидепрессивные эффекты умеренной гипобарической гипоксии изучали иммуногистохимическим методом в модели депрессии (парадигма “выученной беспомощности”) на крысах. Показано, что формирование депрессивноподобного состояния сопровождается существенной недостаточностью глюкокортикоидных рецепторов мозга, наиболее выраженной в зубчатой извилине гиппокампа, а также значительным сдвигом условного баланса глюко- и минералокортикоидных рецепторов в сторону преобладания последних. Применение гипоксического прекондиционирования перед стрессированием в парадигме “выученной беспомощности”, предотвращавшее развитие экспериментальной депрессии, нивелировало рецепторную недостаточность в гипоталамусе к 10-му постстрессорному дню, а в неокортексе уже в первые сутки наблюдения. В гиппокампе прекондиционированных животных адаптация к стрессу сопровождалась резким и устойчивым повышением иммунореактивности к глюкокортикоидным рецепторам, при этом в области CA1 отмечалось условное равновесие двух типов рецепторов, в то время как в зубчатой извилине – значительный перевес в пользу рецепторов глюкокортикоидов. Можно предположить, что недостаточность и дисбаланс кортикостероидных рецепторов гиппокампа являются одним из важных молекулярных механизмов дисфункции системы глюкокортикоидной регуляции при стресс-индуцированных психопатологиях, в то время как активация экспрессии рецепторов после стресса вносит вклад в проявление антидепрессивных эффектов умеренной гипоксии. Полученные данные расширяют современные представления об эндокринных механизмах формирования и предотвращения депрессивных патологий и повышают трансляционный потенциал умеренной гипоксии в качестве немедикаментозного способа их коррекции.

Ключевые слова: глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, депрессия, выученная беспомощность, гипоксическое прекондиционирование, мозг, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система

DOI: 10.31857/S1027813320030024

Основной нейроэндокринной системой, ответственной за поддержание гомеостаза и адаптацию организма к стрессу, считается гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГАС). Активация ГАС приводит к выбросу надпочечниками глюкокортикоидных гормонов, которые связываются с клеточными рецепторами кортикостероидов, являющимися, в свою очередь, транскрипционными факторами, после чего рецепторы проникают в ядро клетки, где регулируют множество генов. Взаимодействие циркулирующих в крови глюкокортикоидов с клеточными кортикостероидными рецепторами нейроэндокринных ядер гипоталамуса, а также амигдалы, гиппокампа и коры мозга че-

рез изменения экспрессии генов-мишеней обеспечивает адекватный эндокринный и поведенческий ответ организма на стресс и играет ключевую роль в саморегуляции ГАС по принципу отрицательной обратной связи, в частности, влияя на гены нейрорегуляторов ГАС кортиколиберина и вазопрессина [1, 2].

Развитие стресс-индуцированных психопатологий характеризуется нарушениями в активации и регуляции ГАС. При формировании такого распространенного в сегодняшнем мире расстройства как депрессия наблюдается базальная гиперактивность ГАС в сочетании с глюкокортикоидной резистентностью. Нарушения функционирования ГАС отмечаются как при тяжелой депрессии, которая характеризуется длительным снижением настроения, изменениями нейровегетативных и когни-

* Адресат для корреспонденции: 199034 Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ksentiippa@mail.ru.

тивных функций, апатией, склонностью к суициду, так и в случае моделирования депрессии на животных. В обоих случаях нарушение торможения ГАС, приводящее к ее гиперфункции, может объясняться снижением чувствительности к изменению уровня стероидов крови посредством внутриклеточных глюко- (GR) и минералокортикоидных рецепторов (MR) мозга. Предполагается, что MR обеспечивают тоническое ингибирование ГАС в условиях низкого уровня циркулирующих кортикостероидов, а GR — в условиях стрессорного подъема их уровня. Таким образом, поддержание количества этих рецепторов имеет решающее значение для обеспечения работы механизмов обратной связи. Кортикостероидные рецепторы мозга задействованы в регуляции активности ГАС и адаптации, процессах гибели/выживания нейронов мозга, обучении, памяти, формировании и предотвращении тревожно-депрессивных расстройств [2–4].

В качестве протективного воздействия, предотвращающего формирование депрессивной патологии в моделях на животных, удобно использовать феномен гипоксического прекодиционирования. Гипоксическое прекодиционирование — воздействие краткими эпизодами умеренной гипоксии, приводящее к повышению устойчивости мозга и оказывающее выраженный антидепрессивный эффект, предотвращая формирование депрессивных состояний, вызываемых тяжелыми формами психоэмоционального стресса [5, 6].

Стресспротективное действие умеренной гипоксии, вероятно, включает активацию некоторых универсальных адаптивных механизмов, среди которых ведущая роль принадлежит основной стресс системе организма — ГАС, и можно предположить, что ключевым моментом является коррекция нарушений в ее функционировании, в частности, на уровне кортикостероидных рецепторов мозга. Проверка этого предположения представляет не только теоретический, но и практический интерес, поскольку расшифровка патологических и адаптивных нейроэндокринных механизмов может способствовать разработке и внедрению новых способов повышения устойчивости мозга к стрессам и лечения постстрессорных патологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 72 взрослых самцах крыс линии Вистар массой около 230 г из ЦКП “Биоколлекция ИФ РАН”. При проведении экспериментов соблюдались требования Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях. Крыс разделили на контрольную (“Контроль”, $n = 6$) и 2 экспериментальные группы по 18 животных: “ВБ” — крысы, перенесшие стресс, в классической экспериментальной модели эндогенной депрессии — парадигме “выученная беспомощность”;

“гпВБ” — животные, которые перед аверсивным стрессированием подвергались прекодиционированию умеренной гипоксией.

Для выработки депрессивноподобного состояния “выученной беспомощности” (ВБ) крыс подвергали неизбежному стрессу — стимулировали 60 асинхронными ударами электрическим током (1 мА, 60 Гц, 15 с) в небольшой клетке в течение часа [7]. В результате у животных значительно снижалась двигательная и исследовательская активность, повышался уровень тревожности, развивалась агедония, устойчиво возрастал уровень кортикостерона в крови и нарушалось глюкокортикоидное торможение гипоталамо-гипофизарно-адренортикартальной системы (ГАС) по механизму отрицательной обратной связи [5, 6].

Гипоксическое прекодиционирование осуществляли в декомпрессионной барокамере проточного типа при давлении 360 мм рт. ст. Животных подвергали 3 сеансам умеренной гипобарической гипоксии (10% O₂) по 2 ч с интервалом 24 ч [8], последний сеанс проводили за 24 ч до патогенного стресса в модели ВБ. В этих условиях прекодиционированные крысы успешно адаптировались и экспериментальное депрессивное состояние у них не развивалось, поведенческие и гормональные показатели группы “гпВБ” не отличались от контрольных [5, 6]. Интактных животных из контрольной группы и животных из группы “ВБ” перед стрессированием трижды помещали в барокамеру на 2 часа, не создавая гипоксии.

Спустя 1, 5 и 10 суток после стрессирования (ранний, промежуточный и отсроченный постстрессовый период, соответственно) по 6 крыс из каждой экспериментальной группы декапитировали, затем, после извлечения и фиксации мозга, стандартных процедур обезжизивания и заливки в парафиновую среду, изготавливали срезы во фронтальной плоскости толщиной 7 мкм около –2.8 от брегмы для гиппокампа и неокортекса, и –1.8 для гипоталамуса. Для иммуногистохимической оценки содержания глюкокортикоидных (GR) и минералокортикоидных (MR) рецепторов в нейронах срезы инкубировали с поликлональными антителами к GR или MR (Santa Cruz, USA) в разведении 1 : 100, далее обрабатывали с использованием наборов для детекции фирмы Vector Labs, USA, и проводили оценку иммунореактивности на основании компьютерного анализа микроизображений паравентрикулярного ядра гипоталамуса (крупно- и мелкоклеточной частей), поля CA1 и зубчатой извилины гиппокампа, I–II и V слоев неокортекса — областей мозга, играющих ключевую роль в регуляции стрессорных реакций и обеспечении адаптивного ответа. Используя программу Мастер Морфология (“ВидеоТест”, СПб), в поле зрения производили подсчет числа иммунопози-

тивных клеток, с их автоматическим разделением на слабо- и интенсивно-иммунопозитивные по величине оптической плотности в условных единицах по сравнению с фоном. Для каждого животного анализировали 2–3 гистопрепарата, использовали усредненные значения по каждой области мозга у данного животного. Эти данные обрабатывали, вычисляя среднюю арифметическую величину и стандартную ошибку среднего в исследуемых подгруппах животных ($n = 6$ для каждой точки), сравнивали средние значения выборок. Статистическую обработку проводили средствами однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (Statistica 7.0), с апостериорным сравнением методом Фишера, если распределение выборки являлось нормальным, а дисперсии групп равны. В противном случае использовали непараметрический тест ANOVA Kruskal–Wallis. Различия между группами считали достоверными и при $p \leq 0.05$. Результаты по экспериментальным подгруппам выражены в процентах от среднего значения контрольной группы, принятого за 100%, и представлены в виде средней арифметической величины количества иммунопозитивных клеток, выраженной в процентах от контроля, \pm стандартная ошибка среднего, выраженная в %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У контрольных животных выявлен достаточно высокий уровень иммунореактивности к GR во всех исследованных областях мозга, с наибольшими значениями интенсивности экспрессии в гиппокампе.

В паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса в течение формирования экспериментальной депрессии общее число иммунопозитивных к GR нейронов достоверно не изменялось (рис. 1а и 1б, черные столбцы). Тем не менее, количество клеток, интенсивно иммунореактивных к GR, выражено (1/2–1/4 от контроля) и устойчиво (до 10 дней) снижалось как в мелко- ($F(3,20) = 4.25$, $p = 0.018$), так и в крупноклеточной ($F(3,22) = 3.481$, $p = 0.033$) части ПВЯ (рис. 1б, 1г, 1е). В гипоталамусе крыс из группы “гпВБ” 3 сеанса умеренной гипобарической гипоксии частично нивелировали постстрессорное ослабление экспрессии GR и вызывали ее ап-регуляцию в отсроченный постстрессорный период. Первоначальная редукция числа интенсивно GR-позитивных нейронов в ранний период сменялась постепенным восстановлением до контрольных (в крупноклеточной части ПВЯ) и даже превосходящих контрольные (в мелкоклеточной) значений к 10 суткам (рис. 1, белые столбцы).

В экстрагипоталамических областях мозга непрекондиционированных животных воздействие неизбежного стресса приводило к заметной редукции GR-иммунореактивности (рис. 2). В поле СА1 гиппокампа через 24 ч оставалось около тре-

ти от числа иммунореактивных нейронов с интенсивной окраской по сравнению с контролем, к 10-му постстрессорному дню – около половины (рис. 2а). Наиболее резкие и выраженные изменения экспрессии GR после стрессирования были отмечены в зубчатой извилине (рис. 2б), где практически не выявлялось интенсивно иммунореактивных нейронов ($F(3,21) = 4.346$, $p = 0.016$), также в этой области, единственной среди исследованных, существенно и устойчиво понижалась не только интенсивность экспрессии, но и общее число иммунопозитивных клеток (до 18% от контроля). Снижение иммунореактивности наблюдалось и в неокортексе – количество интенсивно-окрашенных клеток здесь достигало минимума к 10 суткам (45% во II слое и 30% в V слое).

Прекодиционированные умеренной гипоксией животные демонстрировали значительную модификацию постстрессорного паттерна экспрессии GR. В гиппокампе крыс группы “гпВБ” число иммунореактивных клеток резко возрастало, максимально (из всех исследованных структур) – в зубчатой извилине, где увеличение иммунореактивности происходило в основном за счет значительного роста количества интенсивно иммунопозитивных нейронов ($F(3,20) = 24.434$, $p = 0.00006$), 8-кратного в 1 день и устойчивого на всем периоде наблюдения (рис. 2б). Пик роста иммунореактивности в СА1 также приходился на ранние сроки, достигая 227% (рис. 2а). В неокортексе животных, перенесших трехкратное гипоксическое воздействие, иммунореактивность к GR после стресса не снижалась, как у непрекондиционированных, а оставалась неизменной относительно контрольного уровня (рис. 2г), либо незначительно возрастала на ранних сроках (рис. 2е).

Области неокортекса и гиппокампа контрольных животных демонстрировали умеренное содержание MR-иммунореактивных нейронов, в ПВЯ гипоталамуса MR-содержащие клетки практически не обнаруживались.

В гиппокампе крыс, стрессированных в парадигме ВБ, достоверных изменений в общем числе MR-содержащих нейронов (данные не представлены) и количестве интенсивно иммунопозитивных клеток в области СА1 и зубчатой извилине не обнаружено (рис. 3а и 3б). На раннем этапе формирования экспериментальной депрессии I–II слои неокортекса животных реагировали увеличением числа интенсивно иммунопозитивных к MR нейронов, затем выявлено постепенное снижение, и к 10 суткам наблюдалась значительная редукция их числа относительно контрольной группы (рис. 3в). Нейроны V слоя неокортекса в ответ на стресс продемонстрировали менее выраженные изменения со сходным временным паттерном (рис. 3г).

По суммарному количеству MR-иммунореактивных клеток у прекодиционированных перед

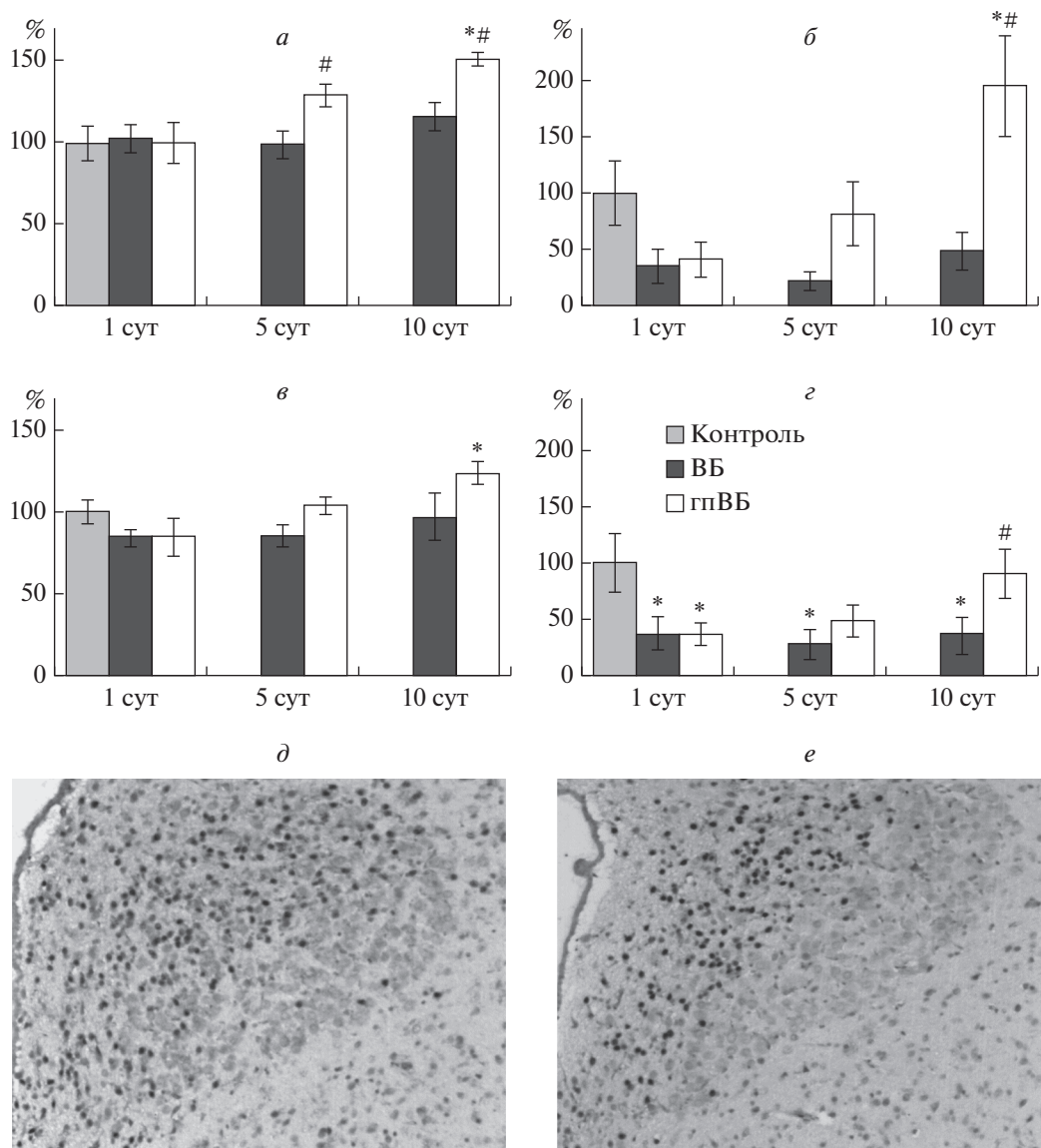


Рис. 1. Модификации иммунореактивности к GR в крупноклеточной (а, б) и мелкоклеточной (в, з) частях ПВЯ гипоталамуса крыс в процессе формирования и коррекции экспериментальной депрессии. д, е – микрофотографии (20×), иллюстрирующие GR-иммунореактивность в ПВЯ контрольных (д) и ВБ (е) животных через 1 сут после стресса. По оси абсцисс – дни после неизбежного стресса; по оси ординат – (а, в) общее число иммунореактивных клеток или (б, з) количество интенсивно иммунопозитивных к GR нейронов в % от значений контрольной группы, принятой за 100%. Серые столбцы – интактный контроль; черные столбцы – крысы с экспериментальной депрессией после неизбежного ВБ стресса; белые столбцы – прекондиционированные перед стрессированием гпВБ животные, у которых патология не развивалась. * Различия достоверны по отношению к контролю, # достоверные различия относительно группы “ВБ”, $p \leq 0.05$.

стрессированием в парадигме ВБ животных достоверных отличий относительно непрекондиционированных или контрольных не наблюдалось. По числу интенсивно иммунореакционных нейронов в группе “гпВБ” отмечено повышение в области СА1 гиппокампа на 5 день после стресса, а в зубчатой извилине на 10-й, в этот же период их число достоверно больше чем в группе “ВБ”. В верхних и нижних слоях неокортекса через 24 ч выявлено снижение количества интенсивно экс-

прессирующих MR нейронов, к 5 суткам снижение сменилось ростом (246% – I–II слои, 200% – V слой), и в отсроченный постстрессовый период во II слое сравнялось с контролем, а в V слое оказалось вновь ниже контрольного уровня (45%, $p = 0.027$), как и в первые сутки (рис. 3в и 3з). Таким образом, интенсивность экспрессии MR нейронами неокортекса гпВБ крыс в первые сутки значительно ниже, а на пятые сутки наоборот достоверно выше, чем у ВБ животных.

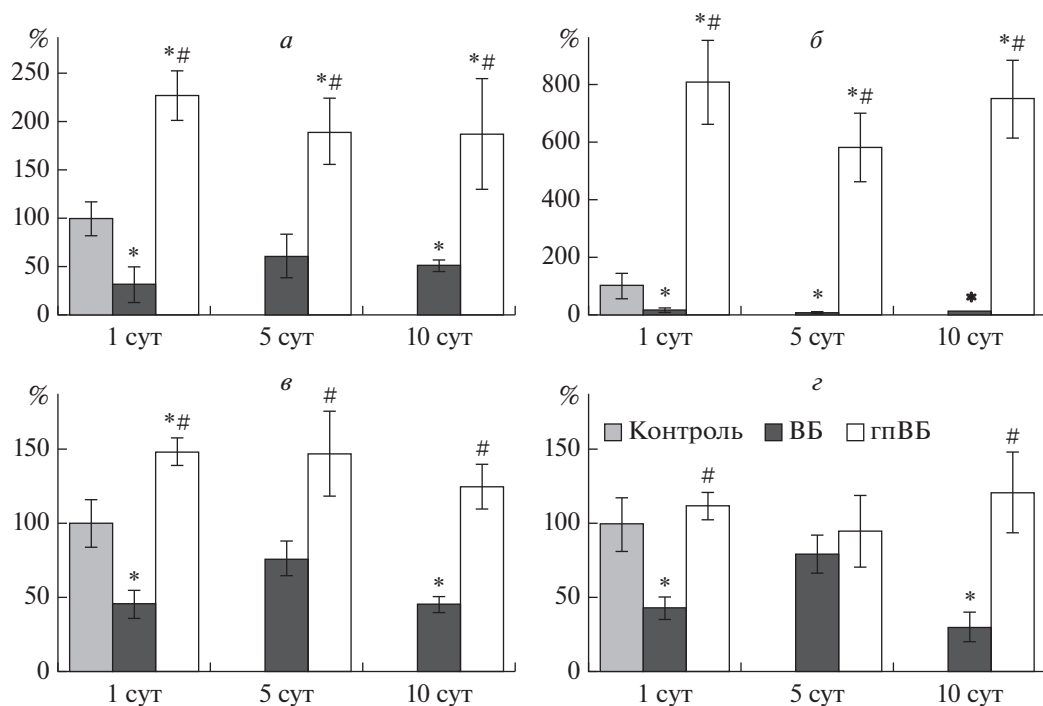


Рис. 2. Постстрессорные изменения числа интенсивно GR-иммунореактивных клеток в мозге непрекондиционированных и прекондиционированных животных. *a* – область СА1 гиппокампа; *б* – зубчатая извилина; *в* – I–II слои неокортекса; *г* – V слой неокортекса. Обозначения как на рис. 1.

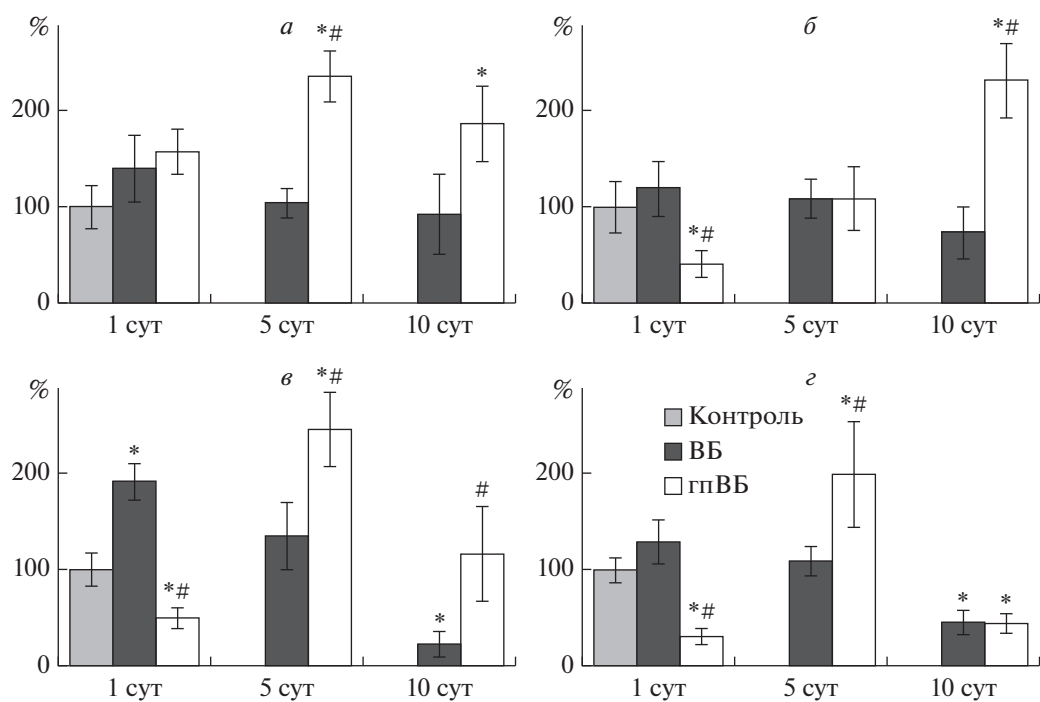


Рис. 3. Влияние неизбежного стресса и гипоксического прекондиционирования на количество нейронов интенсивно иммунопозитивных к MR в области СА1 (*a*) и зубчатой извилины (*б*) гиппокампа, в I–II (*в*) и V (*г*) слоях неокортекса. По оси абсцисс – дни после стресса; по оси ординат – число интенсивно MR-иммунореактивных клеток в % от контроля, принятого за 100%. Обозначения как на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом можно заключить, что во всех исследованных областях мозга крыс стресс ВБ вызывал редукцию числа интенсивно иммунопозитивных к глюкокортикоидным рецепторам клеток. Важно отметить, что к интенсивно иммуноокрашенным клеткам, прежде всего, относятся нейроны с ядерной локализацией белка, при том, что общее число GR-содержащих нейронов могло оставаться неизменным, как, например, в кортиколиберин-продуцирующих центрах ПВЯ гипоталамуса. В этом случае снижение интенсивности иммунореактивности может объясняться нарушением связывания глюкокортикоидов с рецепторами и уменьшением транслокации GR из цитоплазмы в ядро, а также усилением их взаимодействия с транскрипционными факторами, что, в свою очередь, негативно влияет на транскрипцию GR-зависимых генов, чем, вероятно, обусловлено ослабление отрицательной обратной связи ГАС, характерное для депрессивной патологии. Вместе с этим в мозге запускаются процессы образования провоспалительных цитокинов, которые препятствуют транслокации комплекса кортизол-глюкокортикоидный рецептор в ядро, а вновь образованные комплексы создают конкуренцию для связывания GR с ДНК [9, 10].

Изменения уровня экспрессии GR, как центрального элемента регуляции ГАС, рассматривались в качестве вероятной причины глюкокортикоидной резистентности при психических расстройствах многими исследователями. В фибробластах пациентов с тяжелыми формами депрессий достоверного снижения GR выявлено не было [11], отдельные постмортальные исследования нескольких областей мозга *in situ* гибридизацией и ПЦР позволили зафиксировать существенные изменения уровня тотальной мРНК GR лишь в III–VI слоях фронтальной коры [12–14]. Что не позволяет исключить радикального снижения экспрессии этого рецептора в определенных отделах мозга, нарушений на уровне трансляции белка при неизменном уровне тотальной мРНК, а также образования функционально различающихся изоформ этого белка за счет альтернативного сплайсинга мРНК и использования альтернативных стартов трансляции, в том числе изоформы GR β , которая является доминантным ингибитором нормальной формы GR α [15–17]. Еще одним механизмом, вносящим вклад в формирование резистентности к глюкокортикоидам, могут быть посттрансляционные модификации, в частности, фосфорилирование N-концевого домена белка-рецептора, которое влияет не только на взаимодействие с компонентами транскрипционной машины и кофакторами, но, возможно, и с исследовательскими антителами [18]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что при депрессиях имеет место существенная не-

достаточность глюкокортикоидных рецепторов, предположительно, преимущественно функциональная [9].

Активация ГАС приводит к увеличению содержания глюкокортикоидов в высших отделах мозга, из которых наиболее чувствительным к стрессу, как известно, является гиппокамп, в котором плотность глюкокортикоидных рецепторов максимальна [19]. Интересно отметить, что единственной из исследованных в настоящей работе областей мозга, в которой, наряду с редукцией количества интенсивно иммунореактивных к GR клеток, было выявлено снижение общего числа GR-содержащих нейронов, являлась зубчатая извилина гиппокампа. Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что в процессе формирования депрессивной патологии в этой структуре наблюдалось достоверное снижение содержания глюкокортикоидных рецепторов. Поскольку тормозное действие гормонов надпочечников на секрецию кортиколиберина осуществляется на уровне регуляторных областей головного мозга, и прежде всего именно гиппокампа, можно предположить, что обнаруженная редукция глюкокортикоидных рецепторов в зубчатой извилине может вносить существенный вклад в формирование глюкокортикоидной резистентности при моделировании депрессии.

Обратное влияние глюкокортикоидов на биосинтез нейрогормонов гипоталамусом опосредуется не только низкоаффинными глюкокортикоидными, но и намного более чувствительными минералокортикоидными рецепторами, которые экспрессируются преимущественно в нейронах гиппокампа и поддерживают как базовую, так и стрессиндуцированную активность ГАС [20, 21], стимулируя нейрональную активность в гиппокампе [22]. MR считаются главными для первичной, быстрой реакции на кортикостерон [23], предполагают, что их основная функция связана с адаптацией в условиях относительной нормы [24]. Это косвенно подтверждается продемонстрированным в настоящей работе отсутствием существенных изменений их уровня при формировании депрессивной патологии, но при этом условный баланс GR к MR оказывается значительно сдвинут в сторону MR (особенно в зубчатой извилине гиппокампа). Но, несмотря на преобладание MR при ВБ, они не способны связывать гормон в том диапазоне концентраций, который характерен для депрессивных состояний, и ключом к нарушениям в работе ГАС, очевидно, становится нехватка GR.

Считается, что повышенные уровни глюкокортикоидов способны индуцировать изменения в GR и MR гиппокампа, проявляющиеся в функциональной недостаточности, повышении соотношения MR : GR и даже редукции GR [2–4]. Соответственно, с течением времени ингибиторная актив-

ность гиппокампа ослабевает, что приводит к нарушению обратной связи и гиперсекреции кортизола. Данное исследование показало, что значительная недостаточность GR мозга выявляется с первых дней развития депрессивного состояния и не является следствием длительного воздействия высоких доз глюкокортикоидов. Скорее, можно предположить обратное — недостаточность GR при ВБ способствует гиперсекреции гормона.

Антидепрессивные эффекты гипоксического прекондиционирования сопровождались резким и устойчивым повышением GR-иммунореактивности в гиппокампе (особенно выраженном в зубчатой извилине) крыс, подвергнутых ВБ стрессу, и при этом наблюдалась их ядерная локализация. Очевидно, что в данном случае GR является активным транскрипционным фактором для генов-мишеней, имеющих в своем промоторе GRE последовательности. Так, прекондиционирование, вероятно, запускает синтез необходимых для включения обратной связи и связывания избыточного при ВБ гормона GR. Таким образом, предварительное воздействие умеренной гипоксией не только предотвращало редукцию GR в ответ на ВБ стресс, но и способствовало постстрессовой сверхэкспрессии GR в образованиях мозга, вовлекаемых в нейроэндокринную регуляцию стрессорных реакций. Ранее показано, что длительное введение антидепрессантов, сходным образом может усилить механизм обратной отрицательной связи путем стимуляции экспрессии кортикостероидных рецепторов [25].

Интересно, что если проследить за изменением условного соотношения глюко- и минералокортикоидных рецепторов гиппокампа при развитии и предотвращении депрессивной патологии ВБ, то при ВБ за счет падения числа GR преобладающими оказываются MR, а в результате применения умеренной гипоксии в чувствительной к повреждениям области CA1 наступает условное GR/MR равновесие, в то время как в зубчатой извилине отмечается значительный и устойчивый перевес в пользу GR. Что, вероятно, связано с медленными эффектами глюкокортикоидов, сводящимися к подавлению первичного стрессорного ответа и предотвращению сверхактивации ГАС. В этом отношении, глюкокортикоидные гормоны — это компонент восстановительной фазы, подготавливающей организм к последующим событиям [26].

Таким образом, обнаружено, что при депрессивных состояниях у крыс резко сокращается число глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, и, вероятно, снижается их функциональная активность в ГАС-регулирующих областях мозга, у прекондиционированных крыс, не развивающих депрессию, эти показатели, напротив, даже возрастают. Можно предположить, что недостаточность глюкокортикоидных рецепторов и

дисбаланс GR/MR гиппокампа являются одним из молекулярных механизмов дисфункции системы глюкокортикоидной регуляции при стрессиндуцированных психопатологиях, в то время как активация экспрессии рецепторов после стресса вносит вклад в проявление антидепрессивных эффектов умеренной интервальной гипоксии. Полученные данные расширяют современные представления об эндокринных механизмах формирования и предотвращения депрессивных патологий и повышают трансляционный потенциал умеренной гипоксии в качестве немедикаментозного способа их коррекции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-015-00336 и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 гг. (ГП-14, раздел 65).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что конфликт интересов отсутствует.

Этическое одобрение. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Филаретов А.А.* Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. Л.: Наука, 1987. 165 с.
2. *Гуляева Н.В.* // *Нейрохимия*. 2018. Т. 35. № 2. С. 111–114.
3. *de Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V. 6. P. 463–475.
4. *de Kloet E.R.* // *Endocrinology*. 2014. V. 155. P. 2754–2769.
5. *Rybnikova E.A., Mironova V.I., Pivina S.G., Ordyan N.E., Tyulkova E.I., Samoilov M.O.* // *Dokl. Biol. Sci.* 2006. V. 411. P. 431–433.
6. *Rybnikova E., Mironova V., Pivina S., Tulkova E., Ordyan N., Nalivaeva N., Turner A., Samoilov M.* // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. V. 32. P. 813–823.
7. *Seligman M.E., Beagley G.* // *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1975. V. 88. P. 534–541.
8. *Samoilov M.O., Lazarevich E.V., Semenov D.G., Mokrushin A.A., Tiul'kova E.I., Romanovskii D.Iu., Miliakova E.A., Dudkin K.N.* // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. 2001. V. 87. № 6. P. 714–729.
9. *Silverman M.N., Sternberg E.M.* // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012. V. 1261. P. 55–63.
10. *Miller A.H., Maletic V., Raison C.L.* // *Biol. Psychiatry*. 2009. V. 65. P. 732–741.
11. *Pariante C.M., Miller A.H.* // *Biol. Psychiatry*. 2001. V. 49. P. 391–404.

12. Webster M.J., Knable M.B., O'Grady J., Orthmann J., Weickert C.S. // *Mol. Psychiatry*. 2002. V. 7. P. 985–994, 924.
13. Lopez J.F., Chalmers D.T., Little K.Y., Watson S.J. // *Biol. Psychiatry*. 1998. V. 43. P. 547–573.
14. Alt S.R., Turner J.D., Klok M.D., Meijer O.C., Lakke E.A., Derijk R.H., Muller C.P. // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. V. 35. P. 544–556.
15. Oakley R.H., Cidlowski J.A. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 3177–3184.
16. Меркулов В.М., Меркулова Т.И. // Вавиловский журн. генет. селекц. 2011. Т. 4. С. 621–632.
17. Oakley R.H., Sar M., Cidlowski J.A. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 9550–9559.
18. Ismaili N., Garabedian M.J. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. V. 1024. P. 86–101.
19. Popoli M., Yan Z., McEwen B.S., Sanacora G. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 13. P. 22–37.
20. Berardelli R., Karamouzis I., Marinazzo E., Prats E., Picu A., Giordano R., Ghigo E., Arvat E. // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. V.162. P. 1067–1074.
21. Heuser I., Deuschle M., Weber B., Stalla G.K., Holsboer F. // *Psychoneuroendocrinology*. 2000. V. 25. P. 513–518.
22. Berardelli R., Karamouzis I., D'Angelo V., Zichi C., Fuscotto B., Giordano R., Ghigo E., Arvat E. // *Endocrine*. 2013. V. 43. P. 51–58.
23. Joëls M., Karst H., DeRijk R., de Kloet E.R. // *Trends Neurosci.* 2008. V. 31. P. 1–7.
24. Joëls M., Krugers H.J., Lucassen P.J., Karst H. // *Brain Res.* 2009. V. 1293. P. 91–100.
25. Barden N. // *J. Psychiatry Neurosci.* 2004. V. 29. P. 185–193.
26. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. // *Endocrine Rev.* 1984. V. 5. P. 25–44.

Preconditioning by Moderate Hypoxia Increases the Amount of Corticosteroid Receptors in the Rat Brain in the Model of Depression

K. A. Baranova

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

The involvement of corticosteroid brain receptors in the antidepressant-like effects of moderate hypobaric hypoxia was studied in the rat model of depression (the learned helplessness paradigm) using immunohistochemistry. The formation of depressive-like state is accompanied by a significant deficiency in glucocorticoid receptors in the brain which is most pronounced in the dentate gyrus of the hippocampus, as well as by a considerable shift in the relative balance between gluco- and mineralocorticoid receptors towards the latter. The use of hypoxic preconditioning prior to stress exposure in the learned helplessness paradigm prevented the development of depression and eliminated receptor deficiency by post-stress day 10 in the hypothalamus and during the first day of the observation in the neocortex. In the hippocampus of preconditioned animals, stress adaptation was accompanied by an acute and consistent increase in the glucocorticoid receptor immunoreactivity, with a relative balance of the two receptor types in the CA1 field and considerable glucocorticoid receptor prevalence in the dentate gyrus. It may be assumed that the deficiency and imbalance of hippocampal corticosteroid receptors are one of the most important molecular mechanisms of glucocorticoid regulation dysfunction in stress-induced psychopathologies, whereas the post-stress activation of receptor expression contributes to the manifestation of antidepressant-like effects of moderate hypoxia. The obtained data expand the current views on the endocrine mechanisms of the formation and prevention of depressive disorders and increase the translation potential of moderate hypoxia as a drug-free strategy for their correction.

Keywords: glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, depression, learned helplessness, hypoxic preconditioning, brain, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis