

2. Чуешова, Н. В. Морфофункциональное состояние клеток костного мозга в условиях различной продолжительности воздействия электромагнитного поля устройства Wi-Fi / Н. В. Чуешова, Е. А. Щурова, И. А. Чешик, Е. С. Чуешова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол. : С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2022. – С. 58–64.

УДК 611.81+ 577.175.82

В. М. Щемелев

Научный руководитель: к.б.н. Н. В. Чуешова

Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси»

г. Гомель, Республика Беларусь

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ГОМЕОСТАЗ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ В СТРИАТУМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Введение

В последние два десятилетия наблюдается заметный рост различных неврологических и психиатрических расстройств. Например, легкой депрессией страдает до 20 процентов населения. Считается, что эти расстройства могут быть вызваны не только генетически, но и экологическими факторами. Однако механизмы расстройств, вызванных факторами окружающей среды, до сих пор неизвестны. Одним из экологических факторов, который может иметь значение в данном контексте, является низкодозное ионизирующее излучение. Воздействие малых доз ионизирующего излучения на население значительно возрастает во всем мире. Источниками малых доз радиации являются медицинская диагностическая радиология, радиотерапия, атомные электростанции, ядерное загрязнение окружающей среды, а также частые авиа- и космические полеты [1]. Радиационное облучение оказывает различное влияние на мозг, поведение и когнитивные функции. Эти изменения в значительной степени зависят от дозы и продолжительности облучения. Стриатум – важный компонент мозга, контролирующей моторные, поощрительные и исполнительные функции. Эта древняя, филогенетически сохранившаяся структура образует центр, где инстинктивные, рефлекторные, быстрые движения и поведение в ответ на сенсорные стимулы и эмоциональное восстановление памяти пересекаются с медленными, запланированными движениями и рациональным поведением. Однако, необходимо отметить, что на данный момент существует ограниченное количество исследований, которые прямо связывают обмен биогенных моноаминов в полосатом теле с хроническим воздействием низких доз ионизирующего излучения. Дальнейшие исследования в этой области могут помочь лучше понять механизмы нарушений, развивающихся под воздействием факторов окружающей среды, включая ионизирующее излучение [2, 3].

Цель

Изучение метаболизма биогенных моноаминов в стриатуме головного мозга при хроническом фракционированном воздействии ионизирующего излучения.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 20 мышах линии С57В1/6. Все животные были разделены на две группы (n=10): 1. – Контроль. 2 – Облучение – животные, подвергнутые хроническому (фракционированное) низкодозовому облучению (фракции по 30 сГр/день, мощность дозы 0,3 сГр/мин, на протяжении 18 дней, суммарная доза – 5,4Гр) с помощью рентгеновской установки биологического назначения X-Rad 320 Precision X-ray Inc.

(напряжение на трубке 320 кВ, сила тока 12,5 мА, фильтр № 2 (1,5 мм Al, 0,25 мм Cu, 0,75 мм Sn) расстояние до объекта 50 см).

Все животные содержались в оптимальных условиях (с обеспечением температурного, светового режима, полноценного питания, защиты от инфекций, шума и других помех окружающей среды) вивария Института радиобиологии НАН Беларуси согласно санитарным правилам норм 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

По окончании воздействия животных подвергали декапитации на фоне глубокого эфирного наркоза, выделяли стриатум с немедленной глубокой заморозкой в жидком азоте. Затем выделенный биологический материал гомогенизировали в 10-кратном объеме 0,2 М раствора хлорной кислоты, содержащей, 40 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 40 мг/л ЭДТА, 1 мкМ ванилиновой кислоты – внутренний стандарт. Полученную суспензию центрифугировали в течение 15 мин. при +4°C и 12000 g. Полученный супернатант хранили при –80 °С для последующей процедуры.

Разделение биогенных аминов и родственных соединений проводили согласно Дорошенко Е.М. и др. (2020) с помощью ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на оборудовании системы Agilent серии 1100 (USA) с детектированием по флуоресценции. Подвижной фазой являлся буферный раствор, содержащий 12 г/л NaH_2PO_4 , 0,122 г/л гидрата октансульфоната натрия, 0,04 г/л ЭДТА, 52 мл/л ацетонитрила, 1,6 мл/л CH_3COOH (рН 3,75), профильтрованный через нейлоновый фильтр с размером пор 0,22 мкм. Условия разделения: колонка Zorbax Eclipse Plus C18 Narrow Bore RR 2,1×150 mm; 3,5- Micron (Agilent Technologies) термостатировалась при 28 °С. Скорость потока 0,2 мл/мин. Детектирование: длина волны возбуждения 280 нм, излучения – 340 нм.

Смесь стандартов, используемую для калибровки, обрабатывали как описано выше и включала: тирозин (Tyr), 3,4-диоксифенилаланин (DOPA), дофамин (DA), норадреналин (NE), 3,4-диоксифенилуксусную кислоту (DOPAC), триптофан (Trp), 5-окситриптофан (5-HTP), серотонин (5-HT) и 5-оксииндолуксусную кислоту (5-HIAA) в концентрациях 1 мкмоль/л. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта, с помощью программы ChemStation версии В.04.03.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Graph Pad Prism 8.3. Значимость наблюдаемых отличий двух независимых групп по количественному признаку оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney, U-test). Данные представлены как медиана (Me – 50-й процентиль), интерквартильный интервал 25–75% (LQ; UQ) и размах min-max. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди множества нейромодуляторов, используемых мозгом млекопитающих для контроля функций и пластичности цепей, дофамин (ДА) является одним из самых мощных поведенческих модуляторов. Нарушения дофаминовой сигнализации были связаны со многими психическими и неврологическими расстройствами, а также с этиологией неврологических заболеваний [5].

Анализ полученных данных о содержании метаболитов дофаминергической системы в стриатуме не показал значимых различий, что может указывать на относительную ее устойчивость к воздействию низкодозового ионизирующего излучения.

Серотонинергическая система широко проецируется в мозг, включая сенсорную, моторную и лимбическую системы, и участвует во многих нервных функциях, включая познание, настроение, регуляцию питания и сна. поведение при бодрствовании. Ядро дорсального шва содержит значительную часть серотонинергических нейронов головного мозга и образует плотные серотонинергические проекции на базальные ганглии, включая компактную часть черной субстанции и полосатое тело.

По результатам исследования содержания метаболитов серотонинергической системы стриатума отмечено значительное снижение уровня 5-НТ на 71,5% ($p=0,01$) и его метаболита 5-ННАА на 82% ($p=0,01$). Выявленные изменения указывают на значительное снижение содержания и скорости катаболизма 5-НТ в стриатуме.

Стабильность функционирования стриатума обеспечивается буферным механизмом, при котором в условиях снижения активности клеток substantia nigra (SNc) уровень 5-НТ в стриатуме повышается, увеличивая высвобождение ДА в ответ на потенциалы действия и частично компенсируя потерю активации клеток SNc. В дорсальном стриатуме ДА и 5-НТ действуют как две взаимодополняющие нейромодуляторные системы, контролирующие синаптическую пластичность двух отдельных глутаматергических входов (кортикальных и таламических синапсов) через подтипы рецепторов ДА D1 и 5-НТ4 и различные функциональные микрорегионы (дендритный шип и дендритный стержень), которые передают сигналы в мозг. Считается, что это повышает избирательность регуляции активности стриатумных нейронов, способствуя подкреплению и вознаграждению, тем самым увеличивая поведенческую гибкость. Дисфункция интегрированной синаптической нейромодуляции может представлять собой клеточную основу дезадаптивного поведения, характерного для нервно-психических и психоневрологических заболеваний. Неадаптивная время-зависимая нейромодуляция (т. е. изменения во временной динамике высвобождения нейромодуляторов) приводит к несвоевременному высвобождению отдельных нейромодуляторов в синапсе. Это может привести к нарушениям в распределении характерных реакций на события окружающей среды и внутренних представлений при обработке синаптической информации [6].

Выводы

Таким образом, хроническое дробное воздействие малых доз ионизирующего излучения может модулировать метаболизм биогенных моноаминов в стриатуме. Наиболее чувствительной системой является серотонинергическая система, где содержание и катаболизм 5-НТ могут быть снижены и влиять на регуляцию двигательных и поведенческих функций в стриатуме.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zakhvataev, V. E.* Possible scenarios of the influence of low-dose ionizing radiation on neural functioning / V. E. Zakhvataev // *Medical Hypotheses*. – 2015. – Vol. 85. – № 6. – P. 723–735.
2. *Bamford, I. J.* The striatum's role in executing rational and irrational economic behaviors / I. J. Bamford, N. S. Bamford // *The Neuroscientist*. – 2019. – Vol. 25. – № 5. – P. 475–490.
3. The molecular effects of ionizing radiations on brain cells: radiation necrosis vs. tumor recurrence / V. Cucurullo [et al.] // *Diagnostics*. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 127.
4. *Дорошенко, Е. М.* Биогенные моноамины, их предшественники и метаболиты в мозге крыс при экспериментальной недостаточности кровообращения / Е. М. Дорошенко, В. В. Лелевич // *Нейрохимия*. – 2020. – Т. 37. – № 3. – С. 240–248.
5. *Tritsch, N. X.* Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum / N. X. Tritsch, B. L. Sabatini // *Neuron*. – 2012. – Vol. 76. – № 1. – P. 33–50.
6. *Peters, K. Z.* Modulating the neuromodulators: dopamine, serotonin, and the endocannabinoid system / K. Z. Peters, J. F. Cheer, R. Tonini // *Trends in neurosciences*. – 2021. – Vol. 44. – № 6. – P. 464–477.