

Междисциплинарные подходы в исследованиях ПТСР: от экспериментального моделирования к внедрению в клинику

Цейликман В.^{1*}, Цейликман О.^{1,2}, Карпенко М.³, Майстренко В.³, Шатилов В.²,
Цейликман Д.², Шамшурин М.², Грабчук М.², Бурлаков Е.², Бричагина А.⁵,
Жуков М.², Липатов И.², Букша И.², Аристов М.², Эпиташвили А.², Шонина А.²,
Колесникова А.², Ермолнеко А.⁴

¹ Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск Россия

³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

* tceilikmanve@susu.ru

Ключевые слова: ПТСР; моноаминооксидазы; моноамины; нейротрансмиттеры; генные сети

Мотивация и цель: ПТСР развивается как отдаленное последствие пережитой психологической травмы. До сих пор до 40 % больных ПТСР проявляют устойчивость к действию фармакологических препаратов [1]. Наличие подобных барьеров связано в том числе с недостаточной изученностью патогенеза ПТСР. Целью данной работы является комплексное изучение механизмов ПТСР на основе междисциплинарного подхода, сочетающего экспериментальные исследования с методическим арсеналом биоинформатики.

Методы и алгоритмы: У крыс Вистар ПТСР моделировался запахами хищника. По значению индекса тревожности (ИТ) животные подразделялись на подверженных (ПТСР+) и устойчивых (ПТСР–) фенотипы. Различия по ПТСР+ и ПТСР– фенотипам анализировались по уровню экспрессии генов, нейрохимическим, эндокринологическим, метаболическим и гистологическим показателям. Для анализа микроРНК, специфичных к экспрессии МАО-А и МАО-В, был написан программный код на языке Python, сравнивающий Integration Rate микроРНК и совершающий их кластеризацию.

Результаты: У ПТСР+ крыс по сравнению с ПТСР– крысами наблюдалось выраженное снижение концентрации кортикостерона в крови, уровней дофамина и серотонина с одновременным увеличением в гиппокампе экспрессии генов МАО-А, катехоламино-О-метилтрансферазы (КОМТ) при снижении экспрессии гена BDNF. В печени ПТСР+ крыс повысилась активность и экспрессия фермента 11 β гидроксистероиддегидрогеназы1 (11 β ГСДГ-1), вовлеченного в метаболизм глюкокортикоидов. Отмечена положительная корреляция между активностью 11 β ГСДГ-1 и значением ИТ ($r = +0.95$; $p < 0.05$). В печени и миокарде ПТСР+ крыс отмечено наличие окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и гистологических признаков повреждения органов дистрофического характера. Кроме того, для ПТСР+ крыс отмечены аномалии ЭКГ, признаки дислипотеинемии и гипогликемии. Экспериментальная коррекция ПТСР осуществлялась ресвератролом в дозах (100, 50, 20, 10 мг/кг), ингибиторами обратного захвата

серотнина – пароксетином (10 мг/кг), флуоксетином (10 мг/кг), сертралином (10 мг/кг), циталопрамом (20 мг/кг). Полученные результаты показывают ощутимое преимущество ресвератрола в коррекции ПТСР по сравнению с препаратами первой линии. Высокая эффективность ресвератрола объясняется его способностью корректировать вызванные ПТСР сбои в генных сетях через активацию деацетилазной активности сиртуина 1 (SIRT1). Дополнительно ресвератрол может корректировать ПТСР путем ингибирования активности 11 β ГСДГ-1. Но при этом выявлен фенотип ПТСР+ крыс, устойчивых к ресвератролу. В отличие от сенситивных к терапии крыс для них характерен повышенный уровень активности/экспрессии MAO-A, но не MAO-B. Полученные результаты согласуются с данными о способности SIRT1 парадоксально усиливать ПТСР через активацию SIRT1/NHLH2/MAO-A путь по причине недостаточного негативного контроля со стороны микроРНК [2]. Анализ кластеризации микроРНК для MAO-A и MAO-B, показал отсутствие среди них совпадений, что для двух случайных генов составляет вероятность всего 3.2 %. Соответственно в генных сетях ПТСР сбои могут реализоваться на уровне регуляции экспрессии этих ферментов.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о наличии отчетливых межфенотипических различий между ПТСР+ и ПТСР– крысами не только на поведенческом, но и на нейрохимическом, нейроэндокринном, метаболическом и молекулярном уровнях. Благодаря междисциплинарным подходам удалось установить вклад нарушений генных сетей в патогенез ПТСР и обосновать наилучшую эффективность ресвератрола как компонента ассоциативной генной сети в коррекции ПТСР. Также была создана диагностическая панель с MAO-A/MAO-B микроРНК, которой можно эффективно воспользоваться для персонализированной терапии ПТСР.

Финансирование: Исследование поддержано региональным грантом РНФ_Челябинская область № 23-15-20040.

Interdisciplinary approaches in PTSD research: from bench to bedside

Tseilikman V.^{1*}, Tseilikman O.^{1,2}, Karpenko M.³, Maistrenko V.³, Shatilov V.², Tseilikman D.², Shamshurin M.², Grabchuk M.², Burlakov E.², Brichagina A.⁵, Zhukov M.², Lipatov I.², Buksha I.², Aristov M.², Eпитashvili A.², Shonina A.², Kolesnikova A.², Ermolneko A.⁴

¹ South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

³ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁵ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

* tceilikmanve@susu.ru

Ключевые слова: ПТСР; моноаминооксидазы; моноамины; нейротрансмиттеры; генные сети

Motivation and Aim: PTSD develops as a long-term consequence of experienced psychological trauma. Until now, up to 40 % of PTSD patients show resistance to the

effects of pharmacological drugs [1]. The presence of such barriers is associated, among other things, with insufficient knowledge of the pathogenesis of PTSD. The purpose of this work is a comprehensive study of the mechanisms of PTSD based on an interdisciplinary approach that combines experimental research with the methodological arsenal of bioinformatics.

Methods and Algorithms: In Wistar rats, PTSD was performed by predator odors. According to the Anxiety Index (AI) value, animals were divided into susceptible (PTSD+) and resistant (PTSD-) phenotypes. Differences in PTSD+ and PTSD- phenotypes were analyzed by the level of gene expression, neurochemical, endocrinological, metabolic and histological parameters. To analyze microRNAs specific to the expression of MAO-A and MAO-B, a program code was written in Python that compares the Integration Rate of microRNAs and performs their clustering.

Results: It has been revealed decrease of the plasma corticosterone concentration as well as decrease the dopamine and serotonin levels in the hippocampus, what were associated with an increase in the expression of MAO-A and catecholamine-O-methyltransferase (COMT) genes in PTSD+ rats in compared with PTSD- rats. Simultaneously a decrease in the expression of the BDNF gene also was indicated. In the liver of PTSD+ rats, the activity and expression of 11 β hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β HSD-1), a main enzyme involving in glucocorticoid metabolism was increased. There was a positive correlation between the activity of 11 β HSD-1 and the AI value ($r = +0.95$; $p < 0.05$). In the liver and myocardium of PTSD+ rats, the presence of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and histological signs of dystrophic organ damage were noted. In addition, ECG abnormalities, signs of dyslipoproteinemia and hypoglycemia were indicated PTSD+ rats.

Experimental correction of PTSD was carried out with resveratrol in doses (100, 50, 20, 10 mg/kg), serotnine reuptake inhibitors – paroxetine (10 mg/kg), fluoxetine (10 mg/kg), sertraline (10 mg/kg), citalopram (20 mg/kg). The results obtained show a significant advantage of resveratrol in the correction of PTSD compared to first-line drugs. The high effectiveness of resveratrol is explained by its ability to correct PTSD-induced disruptions in gene networks through activation of the deacetylase activity of sirtuin 1 (SIRT1). Additionally, resveratrol can correct PTSD by inhibiting 11 β HSD-1 activity. However, a phenotype of PTSD+ rats resistant to resveratrol was revealed. Unlike rats sensitive to therapy, they are characterized by an increased level of activity/expression of MAO-A, but not MAO-B. The results obtained here are consistent with data on the ability of SIRT1 to paradoxically enhance PTSD manifestation through activation of the SIRT1/NHLH2/MAO-A pathway due to insufficient negative control by microRNAs [2]. Analysis of microRNA clustering for MAO-A and MAO-B showed the absence of matches among them, which for two random genes is only 3.2 % probability. Accordingly, in PTSD gene networks, disruptions can occur at the level of regulation of the expression of these enzymes.

Conclusion: The results obtained here indicate the presence of distinct differences between PTSD+ and PTSD- rats not only at the behavioral but also at the neurochemical, neuro-endocrine, metabolic and molecular levels. Thanks to interdisciplinary approaches, it was possible to establish the contribution of gene network disorders in the pathogenesis of PTSD and substantiate the best effectiveness of resveratrol as a component of an associative gene network in the correction of PTSD. A diagnostic panel with MAO-A/MAO-B microRNA was also created, which can be effectively used for personalized therapy for PTSD.

Funding: The study is supported regional grant of the Russian Science Foundation_Chelyabinsk region No. 23-15-20040.

Список литературы/References

1. Williams T., Phillips N.J., Stein D.J., Ipser J.C. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3(3):CD002795. doi 10.1002/14651858.CD002795.pub3
2. Li W., Guo B., Tao K., Li F., Liu Z., Yao H., Feng D., Liu X. Inhibition of SIRT1 in hippocampal CA1 ameliorates PTSD-like behaviors in mice by protections of neuronal plasticity and serotonin homeostasis via NHLH2/MAO-A pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;518(2):344-350. doi 10.1016/j.bbrc.2019.08.060