

Исследование метаболитных рецепторов глутамата в префронтальной коре при нейродегенерации, вызванной хлоридом триметилолова

Научный руководитель – Архипов Владимир Иванович

Бугаев-Макаровский Н.А.¹, Першина Е.В.²

1 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия, *E-mail: SantNickolas@yandex.ru*; 2 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия, *E-mail: pershina-ev@mail.ru*

Нейродегенерация - процесс гибели нейронов, который наблюдается в норме при развитии организма и патологии в ряде нейродегенеративных заболеваний. Ряду нейродегенеративных заболеваний присущи когнитивные дисфункции, которые связаны с уязвимостью гиппокампа: во взаимодействии с префронтальной корой он отвечает за процессы обучения и памяти. При этом пока не существует эффективной терапии для нейродегенеративных заболеваний. Мы использовали модель нейродегенерации на основе нейротоксического действия хлорида триметилолова (ТМТ). Самцов крыс Вистар (n=12) весом 210-220 гр. приучали, затем делили на две группы. Подопытной группе делали однократную инъекцию ТМТ в дозе 7,5 мг/кг, п/к, контрольным животным вводили изотонический раствора NaCl. Животных взвешивали, через 1-3 недели после ТМТ тестировали поведение. Оценку морфологических особенностей повреждений мозга проводили на эпоновых полутонких срезах. Поскольку глутамат участвует в процессе нейродегенерации и обладает эксайтотоксичностью, методом ОТ-ПЦР в реальном времени оценивали уровень экспрессии генов метаболитных рецепторов глутамата (мГлуR1-5,7) и маркера воспаления циклооксигеназы2 (COX2). Нейротоксикант ТМТ действует преимущественно на нейроны гиппокампа. В начальные периоды его действия и в других структурах мозга происходят значительные изменения, многие из которых обратимы [1]. Сравнение изменения экспрессии генов мГлуR в префронтальной коре и гиппокампе при действии ТМТ может указывать на причины устойчивости нейронов к повреждающему действию нейротоксиканта. Подопытные крысы теряли массу тела в течение 3х дней после инъекции ТМТ, затем вес восстанавливался. ТМТ-интоксикация приводила к изменению характера двигательной активности, наблюдалось уменьшение числа стоек на задние лапы, снижение интереса к новым объектам, была нарушена реакция пассивного избегания. Результаты гистологических исследований через 3 недели после ТМТ подтвердили выраженную гибель нейронов в гиппокампе. Анализ экспрессии генов показал, что в префронтальной коре и гиппокампе был повышен уровень экспрессии COX2, маркера воспаления. В гиппокампе через 3 недели после ТМТ повышен уровень мРНК мГлуR4 и мГлуR3, что подтверждает наличие в нём нейровоспаления [2]. В префронтальной коре на том же сроке отмечен рост экспрессии генов мГлуR5 и мГлуR7. Особый интерес представляет повышенный уровень мРНК мГлуR7 в префронтальной коре. Данный рецептор относится к III группе мГлуR и действует как ауторецептор, активируясь при высоких концентрациях глутамата (0,1-50мМ) [3]. Мы полагаем, что его активация выполняет протекторную роль от избыточного количества глутамата, путём понижения эксайтотоксичности. В работе [4] показан протективный потенциал активации III группы мГлуR. Применение позитивных аллостерических модуляторов мГлуR4 в гиппокампе [5], а также аллостерическая модуляция мГлуR7 в префронтальной коре могут обладать нейропротекторными эффектами и снижать уровень воспаления при нейродегенеративных заболеваниях.

Источники и литература

- 1) Johnson et al. Quantitative mapping of trimethyltin injury in the rat brain using magnetic resonance histology. *Neurotoxicology*. 2014. Vol. 42. P. 12-23
- 2) Pershina E.V., Mikheeva I.B. et al. Expression of mGlu receptor genes in the hippocampus after intoxication with trimethyltin. *J Mol Neurosci*. 2019. Vol. 67(2). P. 258-264.
- 3) Reiner A., Levitz J. Glutamergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Cell Press/Neuron*. 2018. Vol. 98. P. 1080–1098
- 4) Jantas D., Gręda A. et al. The neuroprotective effects of orthosteric agonists of group II and III mGluRs in primary neuronal cell cultures are dependent on developmental stage. *Neuropharmacology*. 2016. Vol. 111. P. 195-211.
- 5) Fazio F., Olivieri M. et al. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of neuroinflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2018. Vol. 38. P. 16-23