uhtomskiy2025-gnF8006

Активация глутаматергической системы гиппокампа у крыс линии Крушинского-Молодкиной на начальных этапах развития височной эпилепсии

Александра А. Наумова[1] , Дарья М. Мещерякова[1,2] , Светлана Д. Николаева[1] , Елена В. Черниговская[1] , Маргарита В. Глазова[1]

[1] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
[2] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

anaumova07@gmail.com

Несмотря на многолетние исследования, молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза височной эпилепсии, до сих пор до конца не изучены. Перспективной моделью для изучения механизмов эпилептогенеза являются крысы с генетической предрасположенностью к аудиогенным судорожным припадкам (АСП), в том числе крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ). Одиночные АСП у этих животных являются моделью рефлекторной эпилепсии, в то время как многократные стимуляции АСП (аудиогенный киндлинг) приводят к появлению лимбического компонента судорог, посттонического клонуса, что позволяет моделировать у этих животных развитие височной эпилепсии. Показано, что длительный аудиогенный киндлинг (14 АСП, 21 АСП) сопровождается целым рядом изменений в работе возбуждающих глутаматергических нейронов гиппокампа у крыс КМ, однако нарушения, предшествующие стабилизации лимбических судорог, ранее не изучались.

Целью настоящей работы являлась оценка экспрессии и активности белков, регулирующих глутаматную трансмиссию, в гиппокампе взрослых (6-месячных) крыс КМ после 7-дневного аудиогенного киндлинга. В качестве контроля использовали «наивных» крыс линии КМ соответствующего возраста. Анализ маркеров глутаматной системы проводили с помощью Вестерн-блот анализа и иммуногистохимии.

Полученные результаты показали, что 7-дневный аудиогенный киндлинг приводит к повышению уровня фосфорилирования протеинкиназ ERK1/2 и транскрипционного фактора CREB в дорсальном гиппокампе крыс КМ, что свидетельствует об активации гиппокампальных клеток. Эти изменения сопровождались повышением продукции глутамата в гранулярных и пирамидных нейронах, а также увеличением содержания везикулярных транспортеров глутамата 1 и 2 (VGLUT1, 2) и уровня фосфорилирования синапсина I, что свидетельствует об активации синаптического выведения глутамата. Анализ глутаматных рецепторов не выявил изменений в экспрессии ионотропных AMPA-рецепторов и метаботропных рецепторов mGluR1 и 5, однако наблюдалось достоверное увеличение экспрессии GluN2B-субъединицы NMDA-рецепторов, которое может способствовать повышению возбудимости нейронов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном увеличении активности глутаматергической системы гиппокампа у крыс КМ на начальном этапе аудиогенного киндлинга. Целесообразно предположить, что эти изменения лежат в основе гипервозбудимости гиппокампальных нейронов и вносят вклад в стабилизацию лимбических судорог.

Исследование проведено при поддержке:

1. "Гос. задание", грант 075-00263-25-00