

## **МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ХЛОРИДОМ ТРИМЕТИЛОЛОВА НА КРЫСАХ ЛИНИИ WISTAR**

В настоящее время для изучения нейродегенеративных заболеваний существует два принципиальных подхода: моделирование *in vitro* и *in vivo*. Моделирование *in vitro* больше подходит для исследования молекулярных механизмов, в то время как моделирование *in vivo* позволяет видеть картину в целом и, в том числе, оценить изменения когнитивных функций посредством поведенческих тестов. Наиболее распространённые модели для изучения нейродегенеративных болезней *in vivo*: генетические (нокаутные линии грызунов или модели с использованием патологических белков), и модели на основе нейротоксикантов. К последним относятся каинатная модель и ТМТ-модель [1]. ТМТ-модель основана на нейротоксическом действии хлорида триметилолова (ТМТ) и в известной степени предпочтительнее, поскольку нейротоксикант обладает возможностью проходить через ГЭБ и кумулятивным эффектом при введении в кровь подопытного животного [2].

В нашей работе мы использовали ТМТ-модель для изучения патологии ЦНС в ответ на повреждающее действие экзогенного нейротоксиканта. Самцам крыс линии Wistar ( $n=13$ ) внутрибрюшинно делалась однократная инъекция раствора хлорида триметилолова (ТМТ) из расчёта 7,5 мг/кг; животным контрольной группы в равном объёме внутрибрюшинно вводился изотонический раствор 0,9% натрия хлорида. Нейротоксическое воздействие оценивалось как по снижению массы в первые 2—3 дня после инъекции (потеря составляла до 10% от массы тела за день), так и по общим нарушениям поведения: крысы были вялые, малоподвижные, при этом существенно повышался уровень агрессивности, у некоторых фиксировались непроизвольные сокращения передних и задних

конечностей судорожного типа, а также произвольные жевательные движения. На 4—5 день после введения нейротоксиканта поведение подопытных животных частично восстанавливается и похоже на поведение грызунов контрольной группы, крысы в обеих группах проявляют аппетит и набирают массу тела (контрольные в весе не теряли всё время эксперимента). Отмеченные изменения в поведении согласуются с данными литературы [3,4].

Через 14 суток после инъекции с животными обеих групп проводились эксперименты для оценки изменений в поведении. Все поведенческие тесты с крысами были выполнены в АПК «Шелтер» («Нейроботикс», Россия), с видеофиксацией и обработкой видео с помощью ПО АПК «Шелтер», статистически данные обрабатывались с помощью программы «GraphPad Prism 5.0». В первую очередь оценивалось функциональное состояние. Животные в подопытной группе проявляли высокий уровень тревожности, что выразилось в учащении случаев вокализации, частом груминге, а также замирании при помещении в новые для них условия (камера АПК). При этом исследовательская активность у них была ниже по сравнению с таковой у животных контрольной группы (количество стоек на задние лапы существенно ниже, при этом общее перемещение по камере также меньше), такие грызуны чаще сидели в одном углу камеры, не проявляя интереса к обстановке. Также были проведены тесты на предпочтение зоны: грызунов помещали в светлый отсек, из которого они могли свободного перемещаться в тёмный. Всего в аппарате они находились в течение 240 секунд, предпочтение зоны отмечалось по времени нахождения в светлом/тёмном отсеке. Необходимо отметить, что грызуны в контрольной группе проявляли интерес к светлому отсеку и активно его исследовали, в то время как все крысы подопытной группы сразу после помещения их в АПК перемещались в тёмный отсек, который не покидали вплоть до окончания эксперимента, что также подтверждает повышение уровня тревожности и снижение исследовательской активности и косвенно свидетельствует о развитии нейродегенерации.

Проведённые в нашей лаборатории морфологические и молекулярно-биологические исследования [5,6,7] позволяют связать наблюдаемые изменения в поведении крыс с развитием нейровоспаления в областях гиппокампа и префронтальной коры, на фоне которого меняется уровень экспрессии генов метаболитных рецепторов глутамата. Примечательно, что гиппокамп более уязвим для нейротоксического действия ТМТ, чем префронтальная кора.

Соответственно, нарушения когнитивных функций, которые выражены в существенном уменьшении исследовательской активности крыс, связаны в первую очередь с повреждениями гиппокампа и его связей с другими структурами мозга. Также важно отметить изменение уровня экспрессии метаботропных рецепторов глутамата III группы, что свидетельствует в пользу развития нейровоспаления в том числе из-за переизбытка глутамата, который, как известно, обладает эксайтотоксичностью. Поскольку поведенческие эксперименты выявили повышение тревожности, можно также предположить, что токсическая нейродегенерация сопровождается нарушениями в участках мозга, ответственными за эмоциональное поведение, в частности, в областях лобной коры и амигдале, с которыми тесно связан гиппокамп. Такие наблюдения согласуются с данными о течении нейродегенеративных заболеваний у людей, соответственно, ТМТ-модель нейродегенерации на самцах крыс линии Wistar является оптимальной для моделирования и изучения с её помощью нейродегенеративных болезней, например, болезни Альцгеймера, или же нейротоксических повреждений мозга.

### **Список литературы:**

1. Kenny, P.J., Hoyer, D., Koob, G.F. (2018). Animal models of addiction and neuropsychiatric disorders and their role in drug discovery: honoring the legacy of Athina Markou. *Biol. Psych.*, 83 (11), 940—946.
2. More, S.V., Kumar, H., Cho, D.Y. and others (2016). Toxin-induced experimental models of learning and memory impairment. *Int. J. of mol. Sci.*, 17 (9), 1447.
3. Corvino, V., Marchese, E., Michetti, F. and others (2013). Neuroprotective strategies in hippocampal neurodegeneration induced by the neurotoxicant trimethyltin. *Neurochem. Res.*, 38 (2), 240—253.
4. Geloso, M. C., Corvino, V., Michetti, F. (2011). Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool to investigate neurodegenerative processes. *Neurochem. Int.*, 58 (7), 729—738.
5. Pershina, E.V., Mikheeva, I.B., Kamaltdinova, E.R., Arkhipov, V.I. (2019). Expression of mGlu receptor genes in the Hippocampus after intoxication with trimethyltin. *J. of Mol. Neurosci.*, 67 (2), 258—264.
6. Pershina E.V., Bugaev-Makarovskiy N.A., Mikheeva I.B., Arkhipov V.I. Metabotropic glutamate receptors in the hippocampus and the prefrontal cortex in rats during neurodegeneration caused by

trimethyltin chloride. ESN Mini Conference Molecular Mechanisms of Cognitive Impairment and Intellectual Disability, FENS 2020 Virtual Forum, Glasgow 11—15 July 2020.

7. Kamaltdinova E. R., Pershina E. V., Bugaev-Makarovskiy N. A., Arkhipov V. I. Different activation of IL-10 in the hippocampus and the prefrontal cortex during neurodegeneration caused by trimethyltin chloride. J Mol Neurosci (2020). <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01682-w> Published 15.08.20

**Буркитбаев С.Е., Каримова Е.Д.**

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

*e-mail: wannx@mail.ru*

## **ДИНАМИКА НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР МОЗГА ПРИ НАБЛЮДЕНИИ И ВЫПОЛНЕНИИ МОТОРНЫХ ЗАДАЧ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ**

В настоящее время под зеркальной системой мозга (ЗСМ) понимают функциональную систему нейронов, которая вовлечена в обеспечение таких важных процессов, как подражание, научение через подражание, понимание намерений и эмоций других людей, формирование социальной коммуникации. Наличие нейронов с зеркальными свойствами в головном мозге человека впервые было показано в работе Роя Мукамеля в 2010 году [1] на пациентах с фармакорезистентной эпилепсией. Подобные работы являются уникальными и крайне ценными. Тем не менее, эпилепсия — это неврологическая патология головного мозга, наличие которой может влиять на работу отдельных функциональных систем. В нашей работе выявлены особенности активации ЗСМ у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми добровольцами, а также исследованы изменения LFP сигнала в контексте работы ЗСМ.