

DOI: 10.25205/978-5-4437-1526-1-362

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ NMDA И AMPA РЕЦЕПТОРОВ
В ДОРСАЛЬНОМ ГИППОКАМПЕ КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
В ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОМ СОСТОЯНИИ***

**INVESTIGATION OF NMDA AND AMPA RECEPTOR GENE EXPRESSION
IN THE DORSAL HIPPOCAMPUS OF RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS
IN A DEPRESSIVE-LIKE CONDITION**

Е. С. Прокопенко^{1,2}, О. В. Надей¹, Н. И. Агалакова¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург*

²*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)*

E. S. Prokopenko^{1,2}, O. V. Nadei¹, N. I. Agalakova¹

¹*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, Saint Petersburg*

²*Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University)*

✉ prokopenko.ekaterina01@mail.ru

Аннотация

В работе проведён сравнительный анализ уровней экспрессии генов, кодирующих различные субъединицы AMPA и NMDA-рецепторов в дорсальном гиппокампе крыс разных возрастных групп в депрессивно-подобном состоянии (ДПС). В экспериментальных группах животных были выявлены изменения уровней экспрессии генов субъединиц этих рецепторов, указывающие на различные механизмы развития ДПС в разном возрасте.

Abstract

The work presents a comparative analysis of the expression levels of genes encoding different subunits of AMPA and NMDA receptors in the dorsal hippocampus of rats at different ages in a depressive-like condition (DLC). In experimental groups of rats, changes in expression levels of the genes of these receptors subunits were detected, indicating different mechanisms of DLC development at different ages.

В последние годы депрессивные расстройства становятся всё более серьёзной проблемой. По оценкам всемирной организации здравоохранения во всем мире от депрессии страдают более 300 миллионов человек [1]. Депрессивное расстройство часто сопровождается рядом других патологических изменений, в частности, является фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Однако до сих пор не существует понимания нейробиологических механизмов развития этого заболевания, а также его молекулярных маркеров, которые могли бы служить основой для разработки новых видов эффективной терапии.

Одной из лидирующих на данный момент гипотез патогенеза депрессивных расстройств является гипотеза дисфункции глутаматергической системы, согласно которой стрессовые факторы вызывают чрезмерную активность NMDA рецепторов как на клеточном уровне, так и на уровне отдельных участков мозга. Дисфункция NMDA рецепторов приводит к региональному нарушению кортико-лимбических цепей и дофаминергических путей передачи сигналов вознаграждения, нарушая нормальные нейробиологические функции, а также способна приводить к эксайтотоксической гибели клеток мозга [3]. AMPA-рецепторы участвуют в этих процессах, обеспечивая изменение мембранного потенциала для открытия канала NMDA рецептора, а их функциональная активность напрямую зависит от субъединичного состава [4]. Однако мало что известно об изменении экспрессии субъединиц этих рецепторов при депрессивном расстройстве.

Поэтому целью данной работы было оценить изменение экспрессии генов, кодирующих субъединицы NMDA и AMPA рецепторов, в дорсальном гиппокампе крыс разных возрастных групп при развитии депрессивно-подобного состояния (ДПС).

Исследование проводилось на самцах крыс Wistar возрастом 3, 10 и 20 месяцев. Для моделирования ДПС животные подвергались процедуре хронического непредсказуемого стресса (ХНС), включающей предъявление чередующихся коротких и длительных умеренных стрессовых стимулов, на протяжении 5 недель. Для оценки развития ДПС проводили тест предпочтения сахарозы и поведенческие тесты (тест «открытое поле» и тест при-

* Работа выполнена в рамках гос. задания ИЭФБ РАН (075-00967-23-00).

© Е. С. Прокопенко, О. В. Надей, Н. И. Агалакова, 2023

нудительного плавания). Изменения экспрессии генов субъединиц AMPA и NMDA рецепторов в дорсальном гиппокампе крыс оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

По результатам поведенческих тестов к концу эксперимента у животных развивалась ангедония и состояние «поведенческого отчаяния», что указывало на развитие ДПС. В группе 10-месячных крыс достоверно снижалась экспрессия генов *Grin1* и *Grin2a*, кодирующих субъединицы GluN1 и GluN2A NMDA рецепторов. Поскольку субъединица GluN1 NMDA рецепторов является облигатной, наблюдаемое снижение экспрессии генов может свидетельствовать как о снижении количества GluN1/GluN2A, так и об общем снижении содержания NMDA рецепторов в клетках дорсального гиппокампа этой возрастной группы. Также в группе 10-месячных крыс выявлено достоверное снижение уровня экспрессии гена *Gria3*, кодирующего субъединицу GluA3 AMPA рецепторов. В группе 20-месячных крыс обнаружено достоверное снижение экспрессии гена *Gria2*.

Таким образом, при развитии ДПС в дорсальном гиппокампе крыс разного возраста наблюдались различные изменения экспрессии генов субъединиц NMDA и AMPA рецепторов, что указывает на изменения субъединичного состава этих рецепторов. Такие отличия могут свидетельствовать о различных механизмах, лежащих в основе развития ДПС в разном возрасте.

Литература

1. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis / D. Moreno-Agostino, Y. T. Wu, C. Daskalopoulou [et al.] // *Journal of affective disorders*. 2021. V. 281. P. 23–243.
2. Depression as a Risk Factor for Incident Ischemic Stroke Among HIV-Positive Veterans in the Veterans Aging Cohort Study / J. J. Sico, K. So-Armah, S. K. Gupta [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. 2021. V. 10. № 13. e017637.
3. Kuo, C. Y. Molecular basis of late-life depression / C. Y. Kuo, C. H. Lin, H. Y. Lane // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. № 14. P. 7421.
4. N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction as a potential contributor to the progression and manifestation of many neurological disorders / B. Dong, Y. Yue, H. Dong [et al.] // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023. V. 16. P. 1174738.