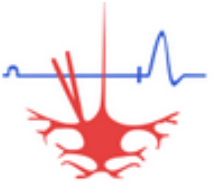




Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси



ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА PPAR β / δ В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИН- ИНДУЦИРОВАННОМ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

**Коваленко А.А., Захарова М.В., Дёмина А.В.,
Шварц А.П., Мелик-Касумов Т.Б., Зубарева О.Е.**

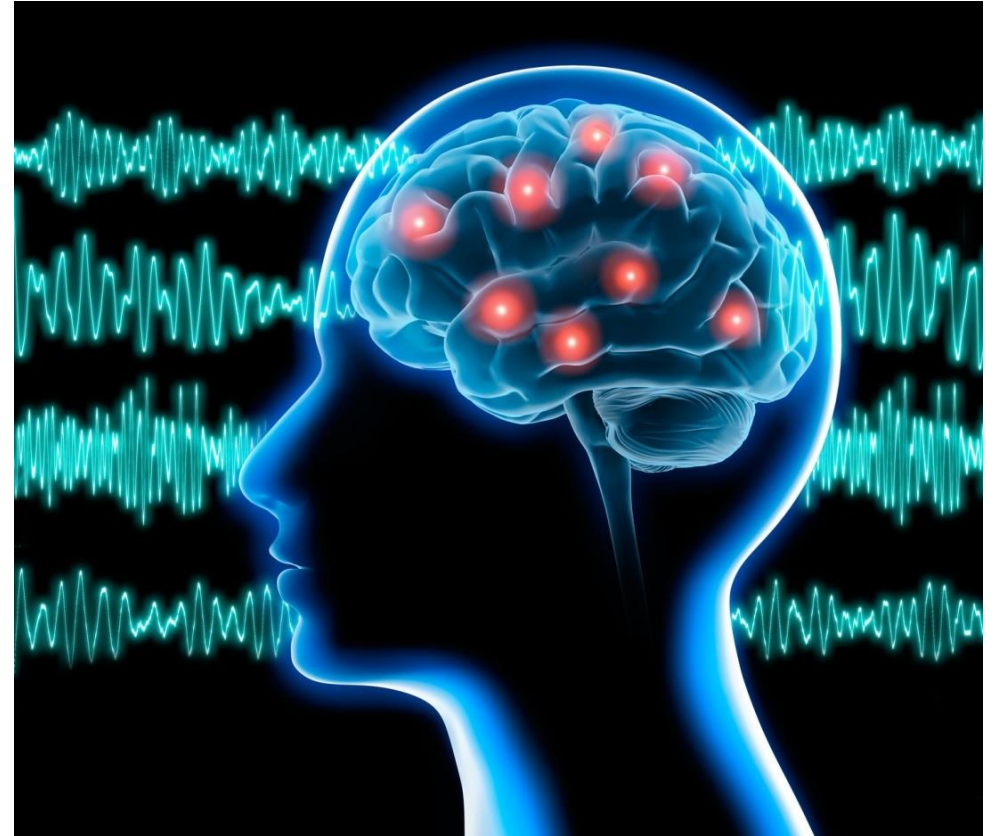
Санкт-Петербург, 2020

Эпилепсия

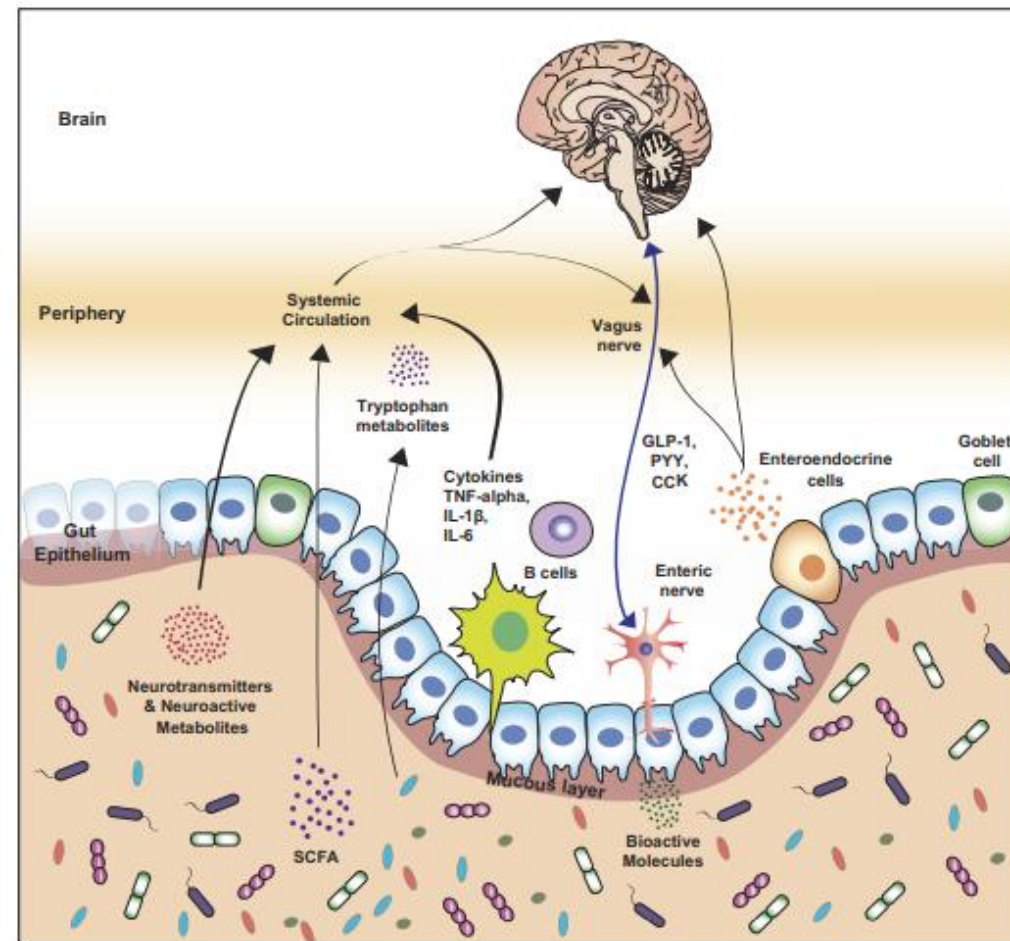
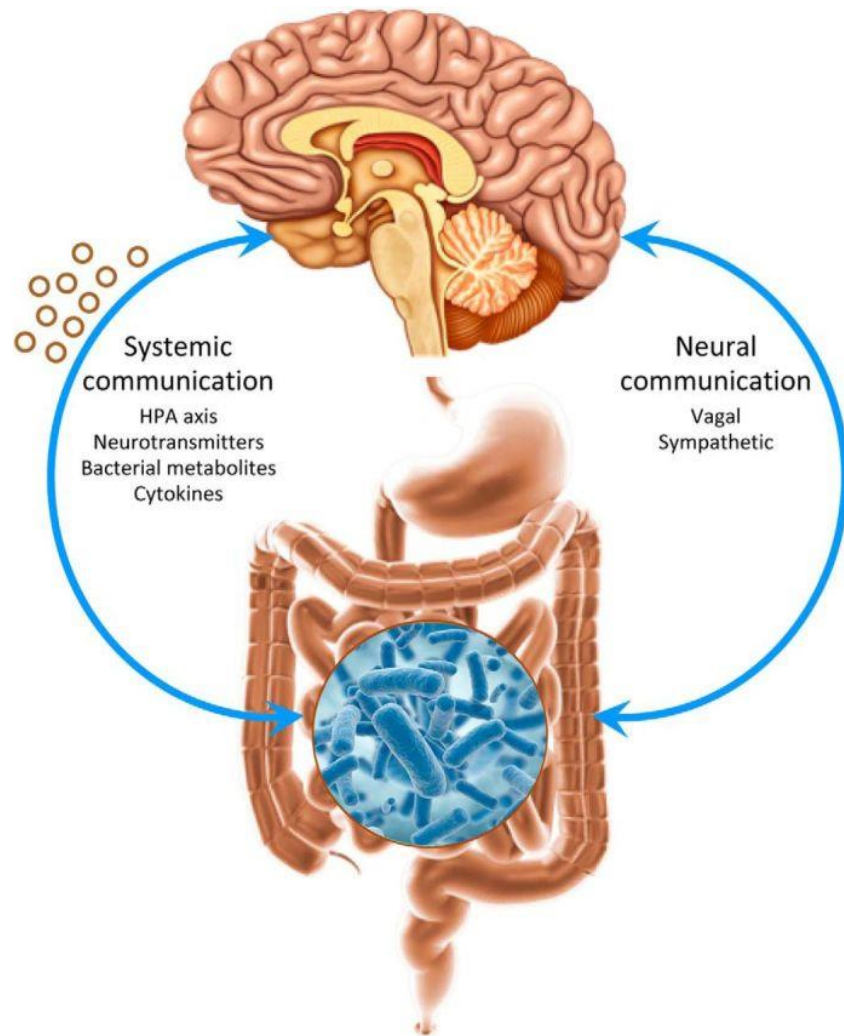
≈30 % пациентов резистентны к используемой в клинике лекарственной терапии



Актуален поиск новых мишеней для лечения судорожных состояний и коморбидных нарушений поведения

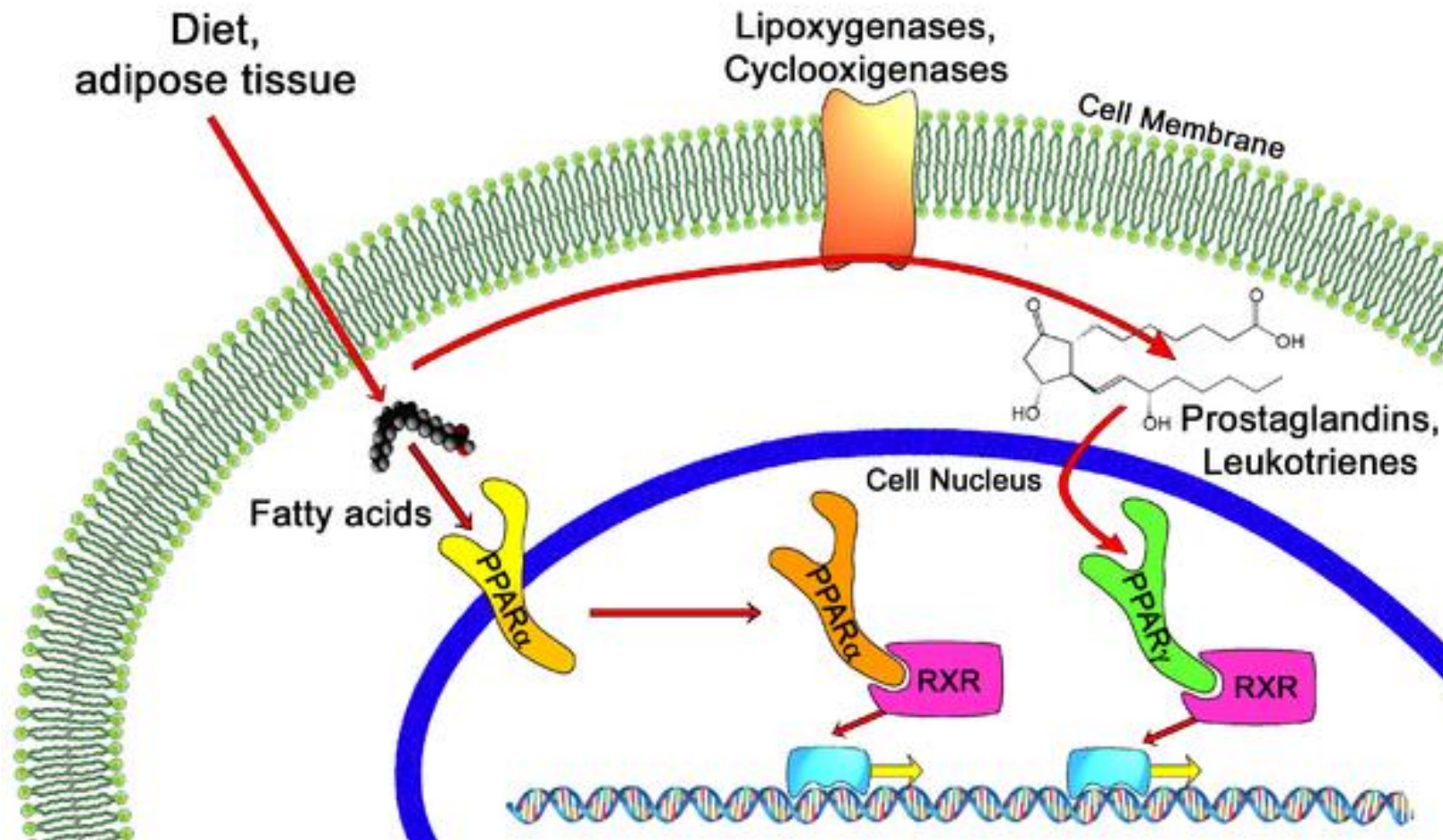


Кишечно-нервные взаимодействия



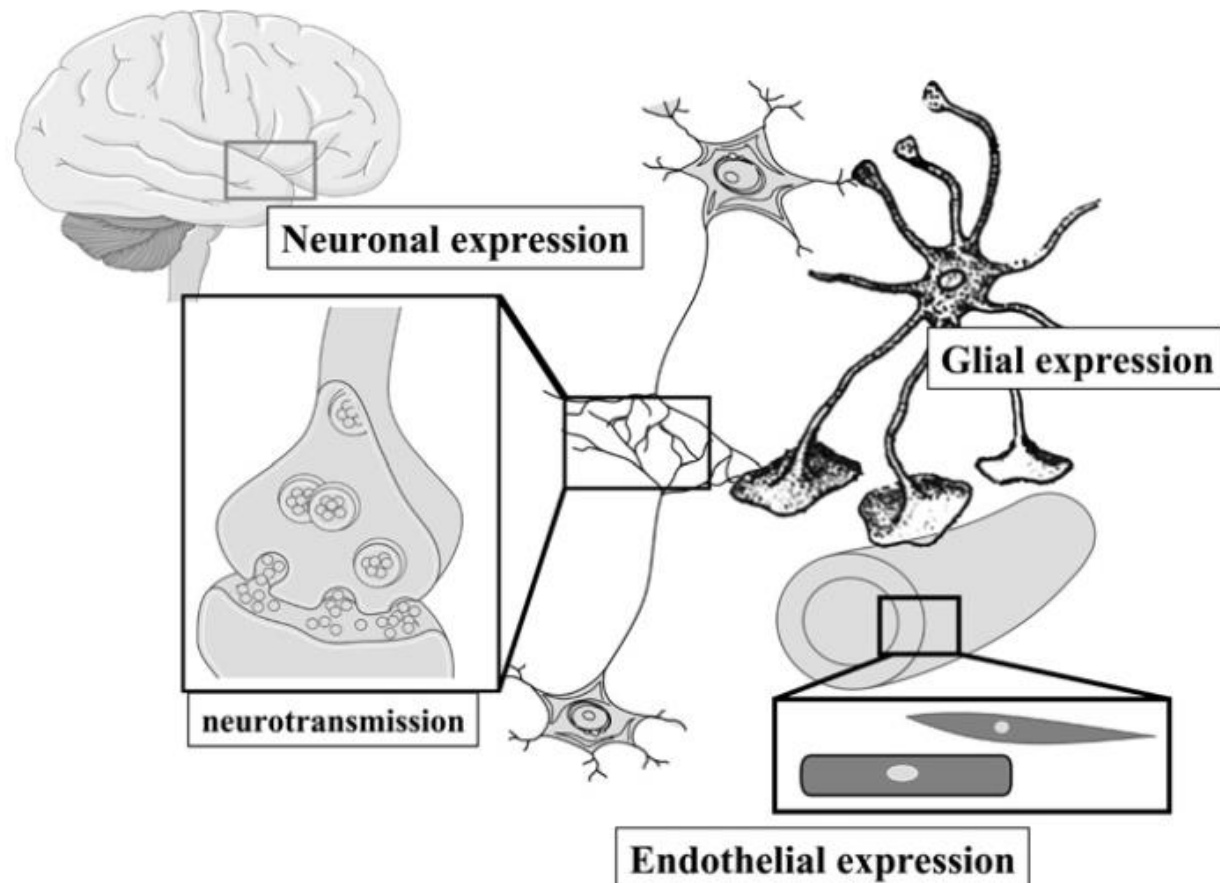
Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs)

PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ



Лиганды - свободные жирные кислоты и эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены).

PPARs в мозге



(Bordet et al., 2006)

- PPARs обнаружены в клетках головного мозга (Kainu et al., 1994; Braissant et al., 1996; Krèmarik-Bouillaud et al., 2000; Woods et al., 2003; Moreno et al., 2004), и спинного мозга (Benani et al., 2003; Moreno et al., 2004).
- В нейронах различных областей мозга (Xing et al., 1995; Braissant et al., 1996; Krèmarik Bouillaud et al., 2000; Woods et al., 2003; Moreno et al., 2004);
- В олигодендроцитах (Granneman et al., 1998; Saluja et al., 2001);
- Микроглии (Bernardo et al., 2003)
- В астроцитах (Cristiano et al., 2001; Cullingford et al., 1998).
- Экспрессия PPAR γ повышена в некоторых областях ЦНС, таких как кора, обонятельный бугорок, ядра таламуса и ретикулярная формация (Angelo et al., 2019)

PPARs вовлечены в патогенез различных неврологических заболеваний:

Болезни Альцгеймера

Рассеянного склероза

Паркинсонизма



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Progress in Neurobiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pneurobio



RAR/RXR and PPAR/RXR signaling in neurological and psychiatric diseases

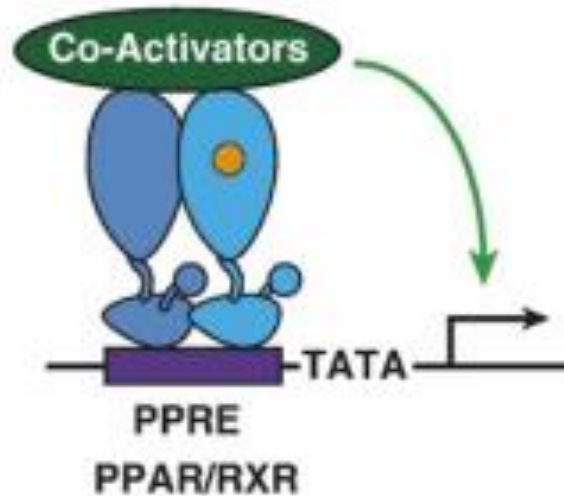
Sabien van Neerven^{a,b}, Eric Kampmann^a, Jörg Mey^{a,b,*}

^a Institute of Biology II, RWTH Aachen, Aachen, Germany

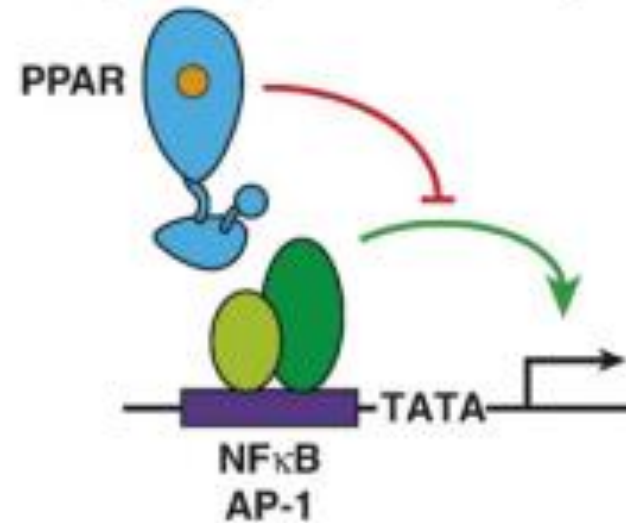
^b EURON Graduate School of Neuroscience, Maastricht, The Netherlands

PPARs вовлечены в регуляцию воспаления

Ligand-dependent Transactivation



Ligand-dependent Transrepression



PPARs могут негативно регулировать экспрессию провоспалительных генов лиганд-зависимым образом, противодействуя активности других факторов транскрипции, таких как члены семейства ядерного фактора-κВ (NF-κВ) и белка-активатора-1 (AP-1).

(Ricote, Glass, 2007)

Цель исследования

Целью данной работы являлось изучение экспрессии генов PPAR α (*Ppara*) и PPAR β/δ (*Pparb*) в вентральной и дорзальной областях гиппокампа, а также височной коре крыс в период эпилептогенеза и в хроническую фазу в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии

Схема эксперимента



Введение пилокарпина (30 мг/кг) с предварительным введением LiCl (127 мг/кг) и метилскополамина (1 мг/кг)

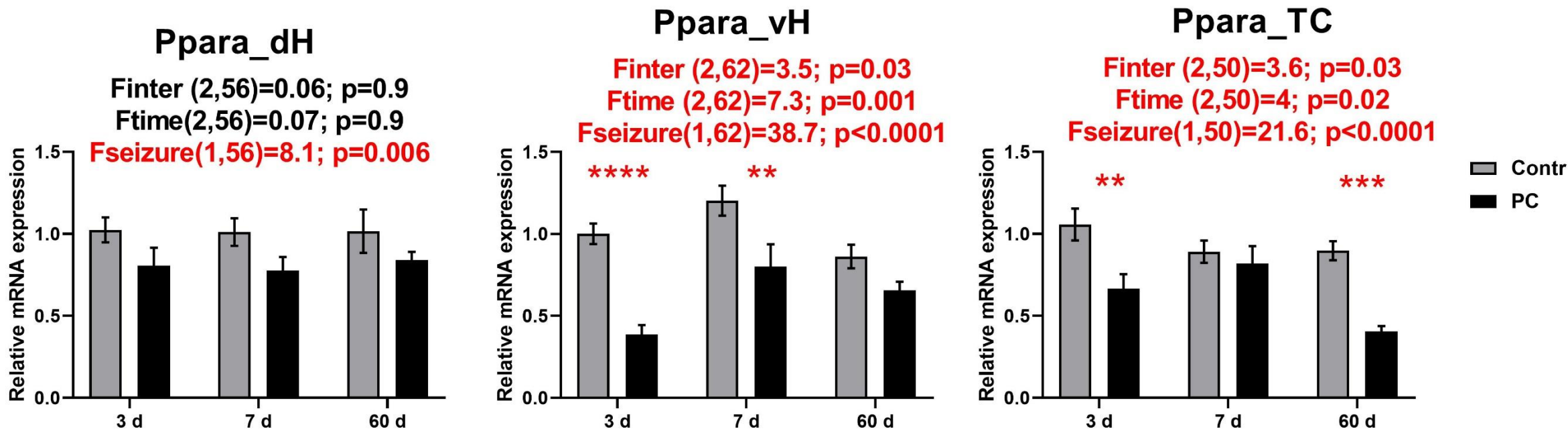
Контрольная группа - введение LiCl и физ.р-ра

латентная фаза

хроническая фаза

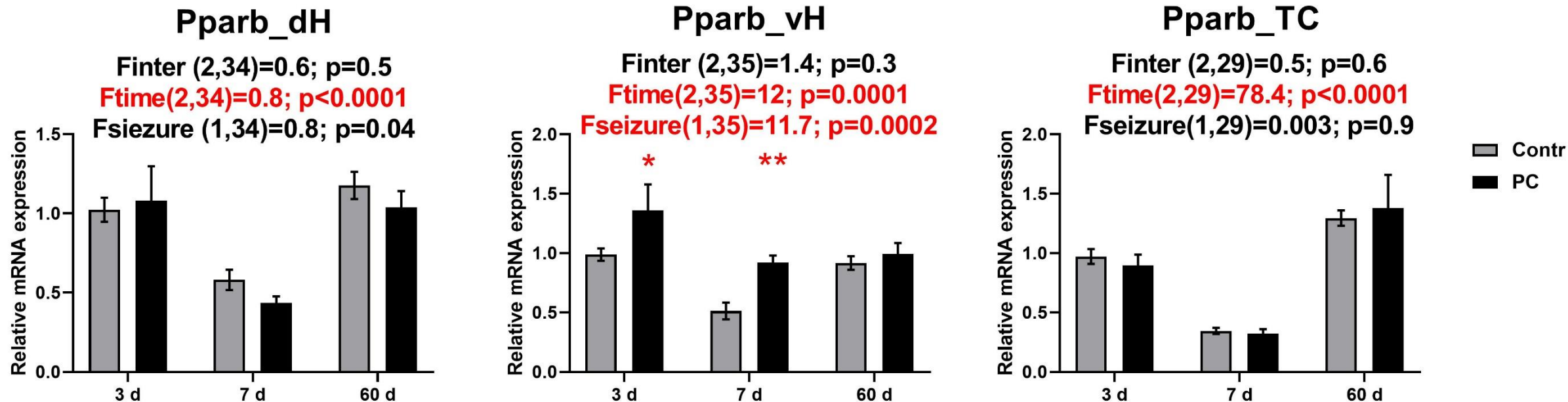
Анализ экспрессии генов *Ppara* и *Pparb* методом ОТ-ПЦР в реальном времени

Изменения экспрессии гена *Ppara* в вентральной и дорзальной областях гиппокампа, а также височной коре крыс в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии



Взаимодействия факторов группы и времени (inter), влияние фактора наличия/отсутствия судорог (seizure), влияние срока тестирования (time); ** - p<0.01, *** - p<0.001 **** - p<0.0001 - достоверные различия между группами по апостериорному критерию Сидака.

Изменения экспрессии гена *Pparb* в вентральной и дорзальной областях гиппокампа, а также височной коре крыс в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии



Взаимодействия факторов группы и времени (inter), влияние фактора наличия/отсутствия судорог (seizure), влияние срока тестирования (time); * - p<0.05, ** - p<0.01 - достоверные различия между группами по апостериорному критерию Сидака.

Схема эксперимента (2)

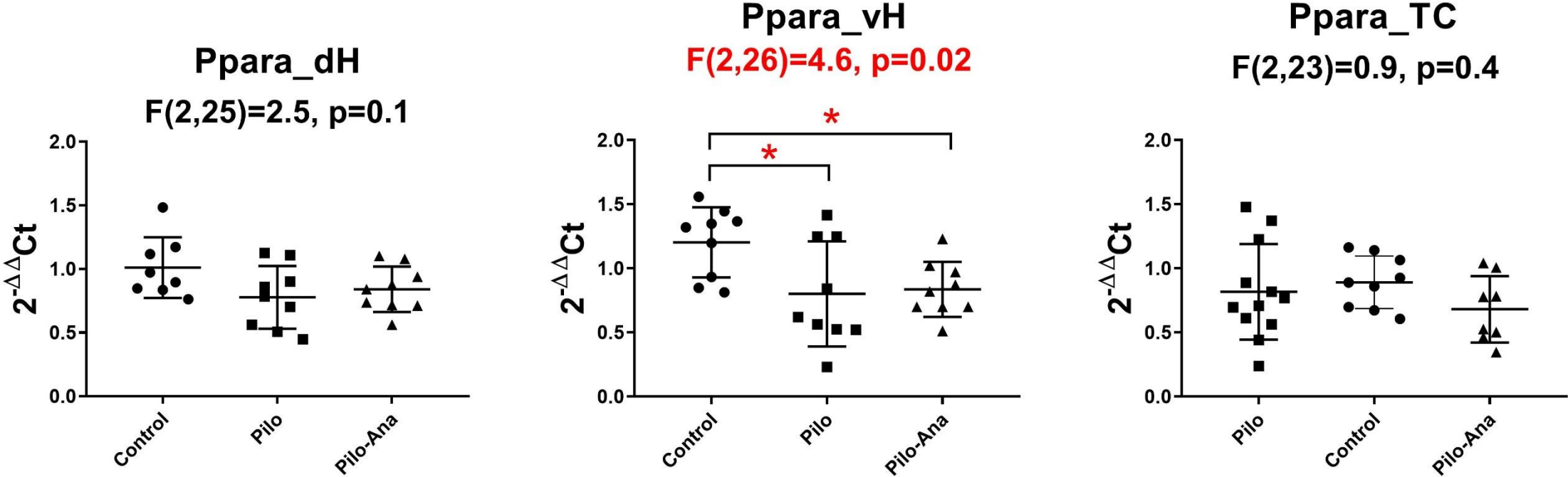


Введение пилокарпина (30 мг/кг) с предварительным введением LiCl (127 мг/кг) и метилскополамина (1 мг/кг)

Введение анакинры (100 мг/кг)

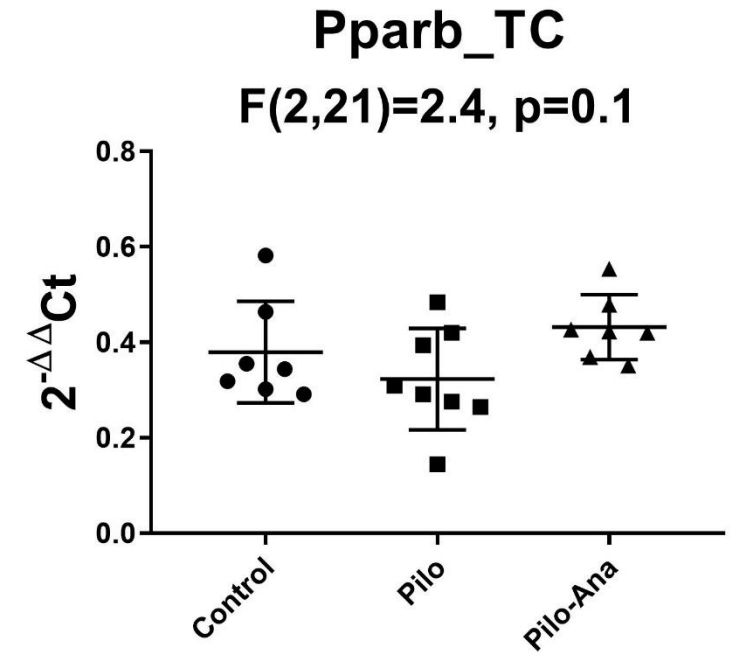
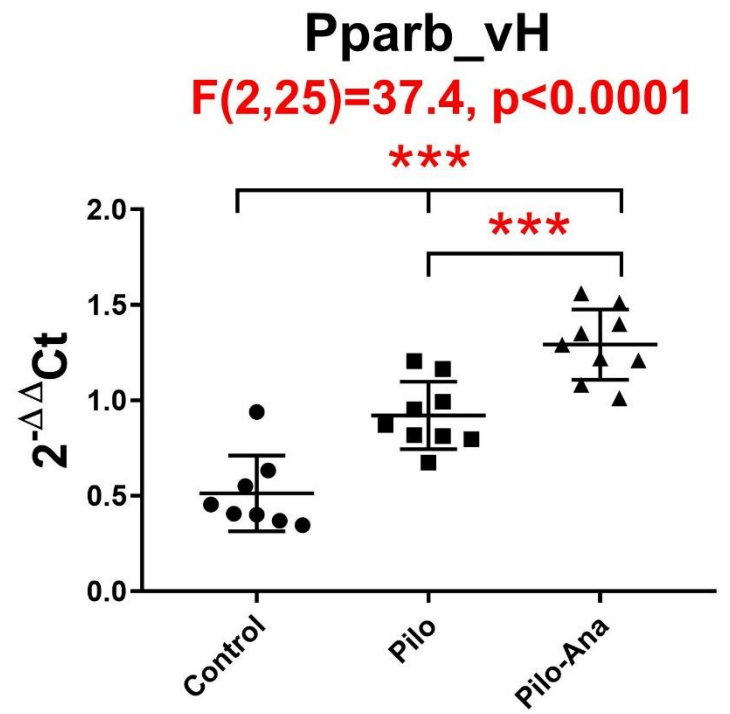
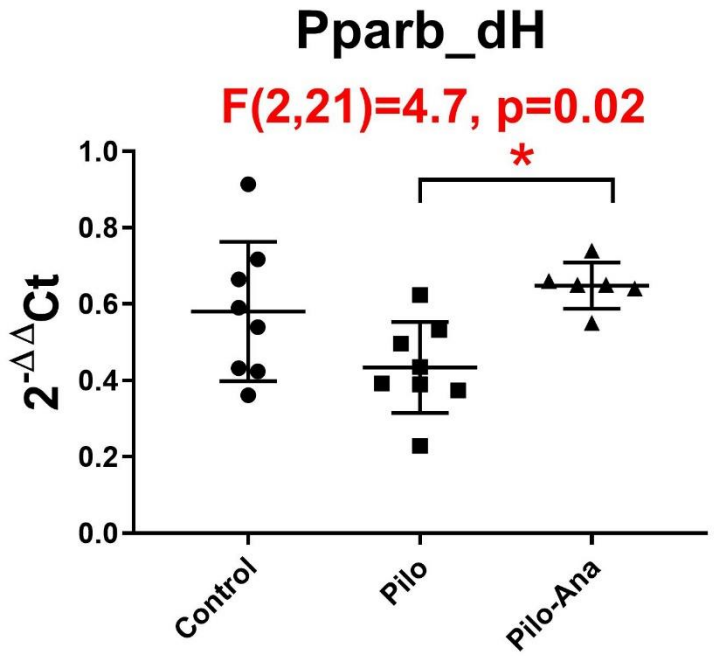
Анализ экспрессии генов *Ppara* и *Pparb* методом ОТ-ПЦР в реальном времени

Экспрессия гена *Ppara* в вентральном и дорзальном гиппокампе, а также височной коре крыс на 7 сутки после введения пилокарпина на фоне введения анакинры



Однофакторный дисперсионный анализ; * - $p < 0.05$ - достоверные различия между группами по апостериорному критерию Тьюки.

Экспрессия гена *Pparb* в вентральном и дорзальном гиппокампе, а также височной коре крыс на 7 сутки после введения пилокарпина на фоне введения анакинры



Однофакторный дисперсионный анализ; * - $p<0.05$, *** - $p<0.001$ - достоверные различия между группами по апостериорному критерию Тьюки.

Выводы

- В латентную фазу литий-пилокарпиновой модели происходит снижение продукции мРНК *Ppara* и увеличение экспрессии гена *Pparb* в вентральной области гиппокампа крыс. В височной коре также наблюдается снижение экспрессии гена *Ppara* в латентную и хроническую фазу литий-пилокарпиновой модели.
- Введение антагониста рецепторов интерлейкина-1 анакинры приводило к повышению экспрессии гена *Pparb* в обеих исследованных областях гиппокампа, однако не влияло на экспрессию гена *Ppara*.
- Полученные результаты указывают на то, что снижение продукции мРНК *Ppara* может являться одним из факторов эпилептогенеза, в то время как повышение экспрессии гена *Pparb* может представлять один из компенсаторных механизмов, которому способствует введение анакинры.

Благодарности



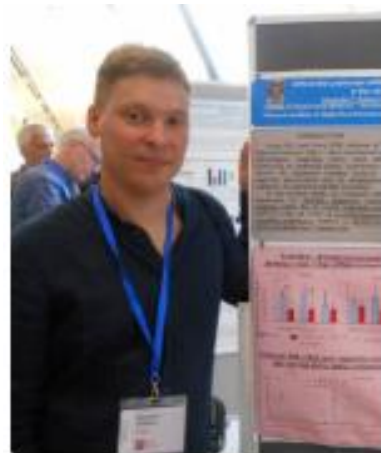
Мария Захарова



Дёмина
Александра



Ольга Зубарева



Александр Шварц



Тигран Мелик-Касумов