

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-244

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
НА ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВУЮ
СИСТЕМУ САМЦОВ ЛИНИИ BTBR

INFLUENCE OF EARLY POSTNATAL INFLAMMATION ON GLIAL CELLS
AND HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN BTBR MALES

М. М. Колесникова^{1,2}, К. А. Айриянц²,
Е. В. Межлумян^{1,2}, Н. П. Бондарь²

¹Новосибирский государственный университет
²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

M. M. Kolesnikova^{1,2}, K. A. Ayriyants²,
E. V. Mezhlumyan^{1,2}, N. P. Bondar²

¹Novosibirsk State University
²Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk

✉ m.kolesnikova@g.nsu.ru

Аннотация

Мыши линии BTBR T+Ipr3tf/J (BTBR) являются валидной моделью для изучения идиопатического аутизма. В данной работе рассмотрена способность опыта индуцированного раннего постнатального воспаления усиливать нейровоспаление и aberrантное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наблюдаемые как у пациентов с аутизмом, так и у мышей линии BTBR.

Abstract

BTBR T+Ipr3tf/J (BTBR) mice are a valid model for studying idiopathic autism. This work examines the ability of the experience of induced early postnatal inflammation to enhance neuroinflammation and aberrant functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis observed in both patients with autism and BTBR mice.

Многие психопатологии, в том числе расстройства аутистического спектра (РАС), сопровождаются нейровоспалением, что указывает на потенциальную вовлеченность иммунной системы в патофизиологию заболевания. В свою очередь, иммунные изменения могут влиять на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) как на базальном уровне, так и в ответ на острый стресс. Однако до сих пор неизвестно, может ли воспаление, перенесенное в критические периоды развития головного мозга, усугублять наблюдаемые нарушения. Поэтому целью данной работы стало оценить влияние индуцированного воспаления в раннем возрасте на активацию астроглии и микроглии в гиппокампе, а также ГГНС самцов линии BTBR T+Ipr3tf/J (BTBR), которые демонстрируют поведенческие нарушения и иммунные особенности, аналогичные больным РАС.

Воспаление индуцировалось введением на 3-й и 5-й день жизни бактериального (Lipopolysaccharide (LPS), 50 мкг/кг) и вирусного (Polyinosinic:polycytidylic acid (Poly I:C), 10 мг/кг) миметиков или их комбинации. Контрольной группе был введен эквивалентный объем физиологического раствора. На 40-й день животные выводились из эксперимента и была оценена экспрессия генов *Serpina3n* (ингибитор сериновых протеаз, экспрессируемый астроцитами и ассоциированный с провоспалительным ответом), *Trem2* (мембранный рецептор, экспрессируемый микроглией) и *NR3C1* (глюкокортикоидный рецептор) в дорсальном и вентральном гиппокампе.

При оценке уровня экспрессии генов *Serpina3n* и *Trem2* были выявлены достоверные межлинейные различия. При этом в дорсальном и вентральном гиппокампе мышей линии BTBR наблюдался пониженный уровень экспрессии гена *Trem2* (дорсальный гиппокамп: $p < 0,001$; вентральный гиппокамп: $p < 0,001$) и, наоборот, повышенная экспрессия гена *Serpina3n* (дорсальный гиппокамп: $p < 0,001$; вентральный гиппокамп: $p < 0,001$) по сравнению с мышами линии C57BL/6J. Помимо этого в дорсальном гиппокампе мышей линии C57BL/6J уровень экспрессии гена *Trem2* был выше у групп с сочетанным введением миметиков ($p < 0,001$) и отдельным

введением LPS ($p = 0,04647$) по сравнению с контрольной группой. В то же время экспрессия гена *Serpina3n* в дорсальном гиппокампе мышей линии BTBR была ниже у мышей, которым вводился LPS по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, мыши линии BTBR демонстрируют сниженную противовоспалительную активность микроглии и повышенную провоспалительную активность астроглии. Помимо этого, в дорсальном гиппокампе мышей линии BTBR не изменяется микроглиальная активность после опыта раннего постнатального стресса, в отличие от контрольной линии, где введение бактериального миметика и его сочетания с вирусным приводило к более выраженному микроглиальному ответу. При этом после введения миметика бактериального воспаления провоспалительная активность астроцитов в дорсальном гиппокампе мышей линии BTBR была менее выраженной, чем у контрольной группы.