

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-317

**АНАКИНРА ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИИ ПАМЯТИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ СО СТРАХОМ, НО НЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У КРЫС
В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

**ANAKINRA RESTORES FEAR-ASSOCIATED MEMORY FUNCTION
BUT NOT SPATIAL LEARNING AND MEMORY ABILITY IN RATS
IN A LITHIUM-PILOCARPINE MODEL OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

А. В. Дёмина, М. О. Грязнова, А. П. Шварц, А. В. Зайцев

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

A. V. Dyomina, M. O. Gryaznova, A. P. Schwarz, A. V. Zaitsev

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, Saint Petersburg

✉adyomina513@gmail.com

Аннотация

В результате применения антагониста рецептора интерлейкина 1 (анакинра) после вызванного пилокарпином эпилептического статуса у крыс наблюдается коррекция поведенческих нарушений (гиперактивность, снижение исследовательской активности, ангедония) и памяти, ассоциированной со страхом, в хроническую фазу литий-пилокарпиновой модели. Однако на нарушения пространственной гиппокамп-зависимой памяти применение анакинры не повлияло.

Abstract

Interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) administration after pilocarpine-induced status epilepticus in rats resulted in correction of behavioral disturbances (hyperactivity, decreased exploratory activity, anhedonia) and fear-associated memory in the chronic phase of the lithium-pilocarpine model. However, spatial hippocampus-dependent memory impairments were not affected by anakinra administration.

Височная эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к спонтанным судорожным припадкам, начинающимся с пароксизмальной активности в височной доле. Височная эпилепсия трудно поддается лечению, поэтому в качестве перспективного метода рассматривается превентивная терапия с помощью контроля нейровоспаления в группах риска развития эпилепсии. Поскольку для мезиальной височной эпилепсии характерны сопутствующие психоэмоциональные и когнитивные нарушения, на которые может влиять противосудорожная терапия.

Целью данной работы стала оценка поведенческих нарушений в литий-пилокарпиновой модели (ЛПМ) после применения антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1Ra).

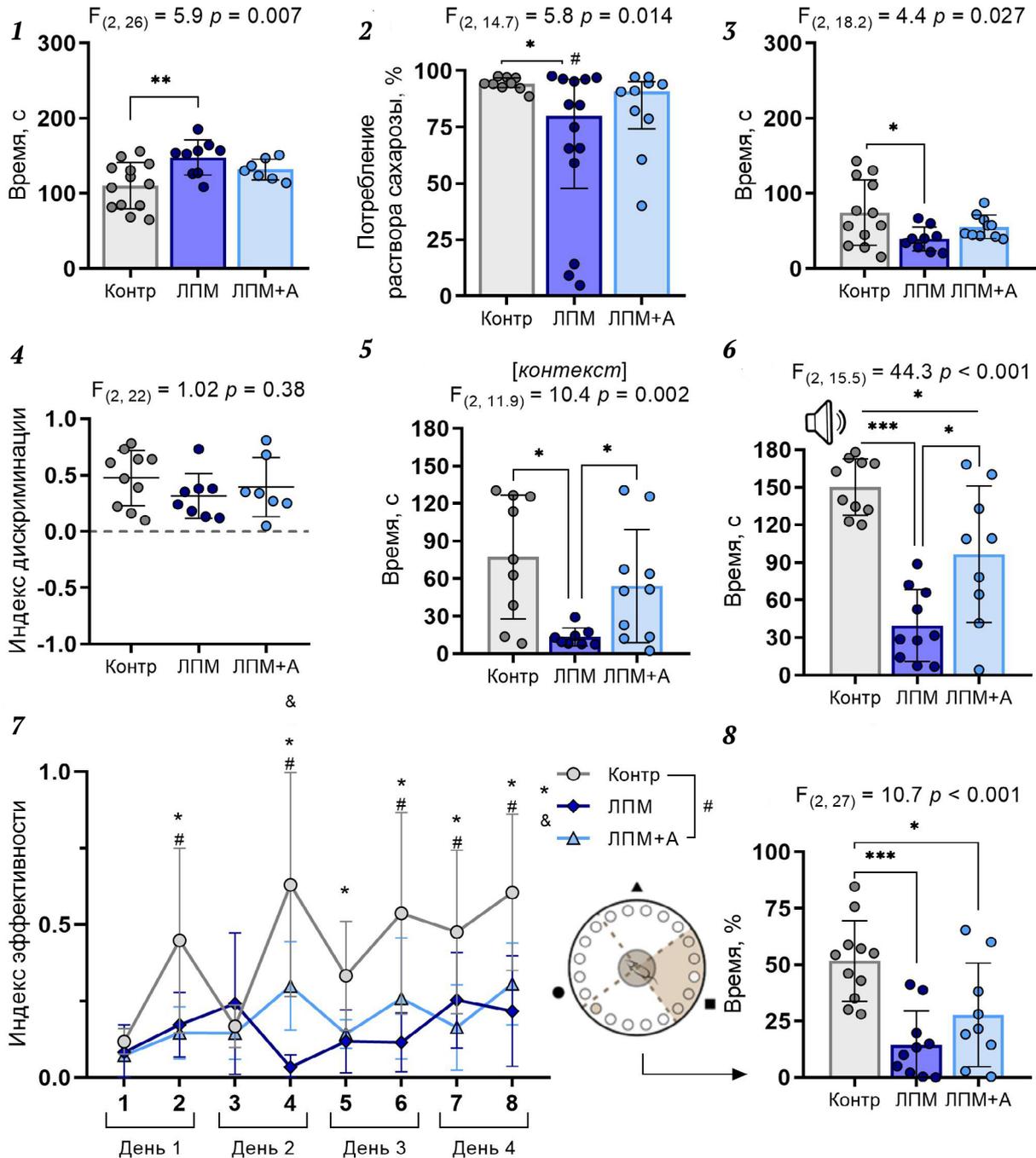
После инициации эпилептического статуса (SE) по описанной ранее методике [1] животных случайным образом делили на 2 группы и вводили физ. р-р (группа ЛПМ) или анакинру (100 мг/кг, IL-1Ra, Гос. НИИ ОЧБ — группа ЛПМ + А) через час после остановки судорог и затем в течение 10 дней один раз в сутки. Контрольные крысы получали LiCl и физ. р-р. Все инъекции производились внутривенно. В хроническую фазу модели (начиная с 7 недель после SE) поведенческие нарушения оценивали в тестах открытое поле, распознавание нового объекта, предпочтение раствора сахарозы, лабиринт Барнс и условно-рефлекторное замирание.

Для крыс ЛПМ характерна двигательная гиперактивность в открытом поле (см. рисунок, 1), ангедония в тесте предпочтения раствора сахарозы (см. рисунок, 2) и снижение исследовательской активности при взаимодействии с новыми объектами (см. рисунок, 3). Применение анакинры привело к коррекции всех перечисленных нарушений (см. рисунок, 1–3).

При анализе когнитивных функций в тесте распознавания нового объекта во всех группах значимого нарушения распознавания не наблюдалось (см. рисунок, 4), что свидетельствует о сохранности эпизодической памяти. Характерное для крыс ЛПМ нарушение памяти, ассоциированной со страхом, после применения анакинры было полностью скорректировано в контекстной пробе (см. рисунок, 5) и частично в пробе с подачей условного звукового сигнала (см. рисунок, 6) при оценке условно-рефлекторного замирания.

* Авторы выражают благодарность Александру Митрофановичу Ищенко за предоставление препарата анакинра.
© А. В. Дёмина, М. О. Грязнова, А. П. Шварц, А. В. Зайцев, 2024

Невзирая на полное восстановление у крыс ЛПМ+А пространственного компонента памяти, ассоциированной со страхом, в лабиринте Барнса между крысами ЛПМ+А и ЛПМ не обнаружено значимых отличий по эффективности выполнения задачи (см. рисунок, 7), которая была значимо хуже, чем в контрольной группе ($F_{14,193} = 3,54, p < 0,001$). В течение тестовой попытки крысы ЛПМ и ЛПМ+А практически не обследовали целевой сектор по сравнению с контрольными крысами (см. рисунок, 8). В совокупности эти данные указывают на нарушения обучения и памяти при выполнении задачи пространственной точности, которые применение анакинры скорректировать не помогло.



Характеристики поведения крыс в хроническую фазу литий-пилокарпиновой модели: 1 — общее время локомоции в открытом поле; 2 — потребление раствора сахарозы за 22 часа, $p > 0,05$ в одновыборочном тесте Вилкоксона; 3 — общее время обследования игрушки за 5 минут в тесте распознавания нового объекта; 4 — индекс дискриминации нового объекта, все выборки значимо отличаются от 0 при сравнении одновыборочным t-тестом; 5 — общее время замирания в контекстной пробе и 6 — при предъявлении условного сигнала (звук); 7 — эффективность поиска убежища, *, #, & $p < 0,05$ при межгрупповых сравнениях; 8 — время, проведенное в целевом секторе (обозначен заливкой на вставке).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в post hoc Тьюки или Гемса-Хоуэлла

Восстановление памяти, ассоциированной со страхом, нормализация двигательной и исследовательской активности, а также отсутствие депрессивноподобных симптомов у крыс ЛПМ после применения анакинры может свидетельствовать о восстановлении функций миндалевидного тела, являющегося одной из эпилептогенных мезиально-височных структур [2, 3, 4]. При этом, исходя из результатов в лабиринте Барнса, функции гиппокампа не были полностью восстановлены, невзирая на выявленный в предыдущих исследованиях нейропротективный [1] и противовоспалительный [5] эффект анакинры. Таким образом, превентивная противовоспалительная фармакотерапия с помощью IL-1Ra (анакинра) не только снижает тяжесть спонтанных судорог [1], но и корректирует поведенческие отклонения, характерные для крыс с височной эпилепсией и, по-видимому, ассоциированные с нарушением функций миндалевидного тела.

Литература

1. Dyomina, A. V. et al. Anakinra Reduces Epileptogenesis, Provides Neuroprotection and Attenuates Behavioral Impairments in Rats in the Lithium-Pilocarpine Model of Epilepsy // *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13(11). P. 340.
2. Gruenbaum S. E. et al. Inhibition of glutamine synthetase in the central nucleus of the amygdala induces anhedonic behavior and recurrent seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 51. P. 96–103.
3. Olucha-Bordonau F. E., Fortes-Marco L., Otero-García M. et al. Amygdala: Structure and Function // *The Rat Nervous System*, 2015. P. 441–490.
4. Vasilev D. S. et al. Neuroinflammatory Processes Affect Structural Changes in the Amygdala of Rats in a Lithium-Pilocarpine Model of Epilepsy // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2020. Vol. 50(5). P. 625–632.
5. Zakharova M. V. et al. Anakinra Promotes M2 Microglia Activation during the Latent Phase of the Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2024. Vol. 60. P. 672–689.