

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-352

**МОДУЛЯЦИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ
ОПТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА****MODULATION OF SYNAPTIC NEUROPLASTICITY
USING DEVELOPMENTAL STIMULATION OF THE DORSAL HIPPOCAMPUS**Л. Е. Сорокина^{1,2}, И. И. Фомочкина¹, А. В. Кубышкин¹¹Центральная научно-исследовательская лаборатория, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, МоскваL. E. Sorokina^{1,2}, I. I. Fomochkina¹, A. V. Kubyshkin¹¹Central Research Laboratory, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian, Moscow

✉ leya.sorokina@mail.com

Аннотация

В работе представлены обобщающие экспериментальные данные по изучению возможностей модуляции синаптической нейропластичности в ходе оптогенетической стимуляции дорсального гиппокампа.

Abstract

This work presents generalizing experimental data on studying the possibilities of modulating synaptic neuroplasticity during optogenetic stimulation of the dorsal hippocampus.

Сегодня для современной нейробиологии одной из наиболее сложных и актуальных задач остается изучение механизмов формирования и реализации пластичности мозга [1]. Описываемая уникальная способность нервной системы является не только важнейшим фактором восстановления гомеостаза организма после травм и повреждений, но также способствует развитию когнитивных способностей и развитию социоадаптивного поведения у человека.

В последние годы значительный прогресс в изучении особенностей функционирования мозга привнесло такое инновационное направление, как оптогенетика. Методика оптогенетического подхода позволяет управлять при помощи света активностью нервных клеток, экспрессирующих особые фотоактивируемые белки [2, 3].

Представленная работа посвящена изучению эффектов оптогенетической стимуляции нейронов дорсального гиппокампа в эксперименте. Исследование проведено на 20 трансгенных мышах линии B6.Cg-Tg (Thy1-COP4/EYFP) 18Gfng/J, которые были рандомизированы в две группы: экспериментальная (n = 10) и контрольная (n = 10).

Операция по установке волоконно-оптического нейроинтерфейса в область дорсального гиппокампа животных проводилась с использованием технологий стереотаксического внедрения (стереотаксический аппарат Drill Robot, Германия). К канюле мыши на время свечения подсоединялся LED-драйвер в составе экспериментальной установки, который использовался в триггерном режиме. Основным узлом в экспериментальной установке являлся источник света — светодиодный лазер (Thor Labs, США), который излучает свет (длина волны 470 нм) для активации генетически внедренного светочувствительного белка-каналродопсин-2 (ChR2). Исходя из кинетики ChR2, была выбрана частота свечения, равная 33 Гц, со скважностью 16 %, модулируемым генератором. Выходная мощность лазера варьировала от 17,2 до 21,9 Вт. Для доставки света от излучателя к мыши использовали волоконно-оптический кабель.

В ходе ряда проведенных экспериментов был выбран оптимальный импульсный режим свечения («on — off»): 5 мс в режиме «on» и 25 мс в режиме «off» на протяжении 2,5 мин с интервалами отдыха 4,5 мин в 3 подхода, общей продолжительностью свечения 21 мин/день на протяжении 8 недель ежедневно.

Для оценки нейрохимических аспектов нейропластичности использовались молекулярно-генетические, морфологические методы исследования и поведенческие тесты. При выполнении иммуноферментного анализа

образцов в группе экспериментальных животных, подвергнутых оптической стимуляции, наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации GDNF ($p = 0,004$) и EAAT ($p = 0,03$) по сравнению со значениями группы контроля. В отношении TGF- α . Морфологически в группе экспериментальных животных наблюдается повышение плотности дорсального гиппокампа. В теменной коре у нейронов выявлены признаки повышенной активности в виде усиления белковой синтетической функции: инвагинации плазмолеммы, увеличения числа ядрышек, расширения перинуклеарного пространства, переходящего в гранулярную эндоплазматическую сеть, увеличения количества полисом и рибосом. Также получены данные об увеличении количества миелинизированных отростков и дендритных связей, что свидетельствует об активации пластичности мозга и синапсообразования. По результатам поведенческого теста Fear Conditioning было установлено, что оптоstimуляция зоны дорсального гиппокампа приводит к улучшению когнитивных функций мышей экспериментальной группы. Продолжительность замирания указанных животных на этапе «до условного стимула» и «после условного стимула» значительно различалась на финальный день эксперимента по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$). Также в экспериментальной группе наблюдалось увеличение скорости достижения цели в тесте Барнса по сравнению с контрольной группой на 22 % и сокращение длины трека на 28 %.

Полученные в ходе эксперимента подтверждения нейро- и синаптогенеза позволяют в дальнейших экспериментах расширять линейку поведенческих скрининговых тестов, а также изучить эффективность предлагаемого подхода у животных с моделями прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, приводящих к ослаблению когнитивных функций.

Литература

1. Храмова М. В., Храмов А. Е., Федоров А. А. Современные тренды развития нейронаучных исследований в образовании // Вопросы образования. 2023. Т. 4. С. 275–316.
2. Losi A., Gardner K. H., Möglich A. Blue-Light Receptors for Optogenetics // Chemical Rev. 2018. Vol. 118(21). P. 10659–10709.
3. Deubner J., Coulon P., Diester I. Optogenetic approaches to study the mammalian brain // Curr. Opin. Structur. Biol. 2019. Vol. 57. P. 157–163.