

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<sup>1,2</sup>, И. И. Фомочкина<sup>1</sup>, А. В. Кубышкин<sup>1</sup><sup>1</sup>*Центральная научно-исследовательская лаборатория, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского,  
Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь*<sup>2</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, Москва*L. E. Sorokina<sup>1,2</sup>, I. I. Fomochkina<sup>1</sup>, A. V. Kubyshkin<sup>1</sup><sup>1</sup>*Central Research Laboratory, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol*<sup>2</sup>*National 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- $\alpha$ . 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.