



БФУ имени
И. Канта



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ АСТРОЦИТОВ ОБЛЕГЧАЕТ ИНДУКЦИЮ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ СИНАПСОВ

Богданов Александр Олегович (докладчик)

Сербина Арина Валентиновна

Панкратов Юрий Владимирович



**ИНСТИТУТ
ЖИВЫХ
СИСТЕМ**
БФУ им. И. Канта

г. Калининград



ПРОЕКТ ПОВЫШЕНИЯ
КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ
ВЕДУЩИХ РОССИЙСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ
СРЕДИ ВЕДУЩИХ МИРОВЫХ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

Старение населения и здоровое долголетие

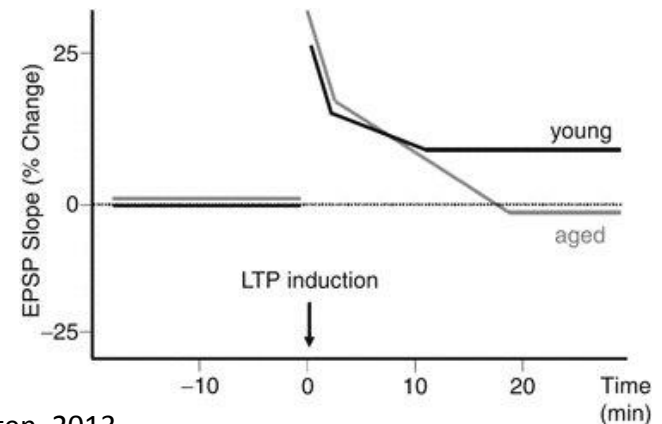
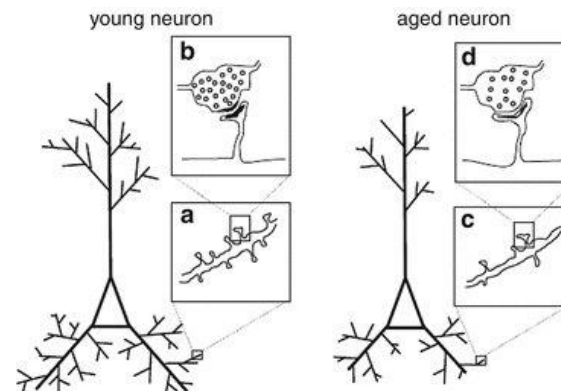
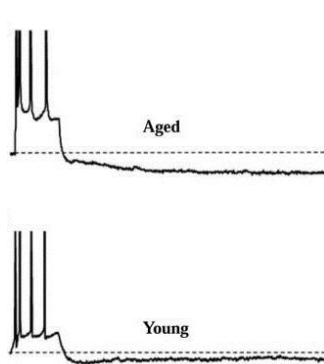
- Согласно прогнозам ВОЗ к 2050 году доля населения старше 60 лет в мировой популяции возрастет почти вдвое: с нынешних 12 до 22%;
- Эти изменения в соотношении населения значительно увеличат нагрузку на систему здравоохранения;
- Возникает необходимость поиска подходов и технологий для поддержания здоровья пожилого населения;

- Одними из наиболее актуальных направлений продления здорового долголетия населения являются борьба с нейродегенеративными заболеваниями и возрастным снижением когнитивных способностей.



Что известно о механизмах естественного старения мозга ?

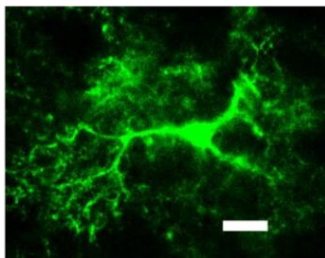
1. Возбудимость нейронов при старении имеет тенденцию к снижению;
2. Старение вызывает атрофию дендритов;
3. Изменяется количество синапсов: общее число синапсов может снижаться или может возрасти доля нефункциональных («молчащих») синапсов;
4. Снижается плотность рецепторов нейротрансмиттеров на постсинаптической мембране;
5. Нарушается пластичность синапсов: изменяется порог для индукции различных форм пластичности, возникают патологические формы пластичности.



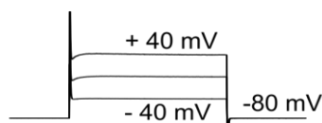
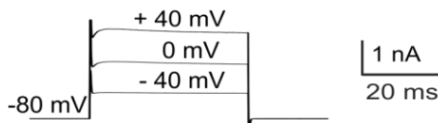
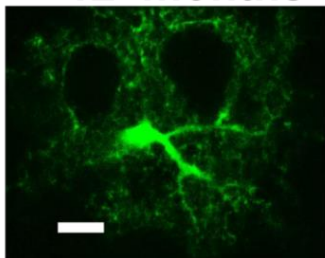
Стареют не только нейроны, но и глиальные клетки

Астроциты соматосенсорной коры

3 months



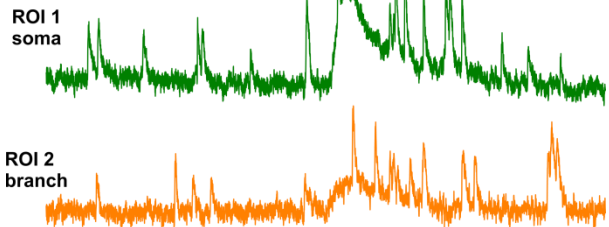
12 months



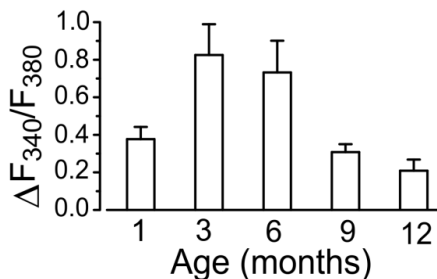
Экспрессия рецепторов к АТФ и глутамату и его транспортеров в астроцитах коры изменяется с **возрастом** Lalo et al., 2011, *Ageing Cell* 10(3): 392-402

Ca²⁺-транзиенты в астроцитах 3 слоя коры, вызванные стимуляцией таламо-кортикальных путей в 5 слое

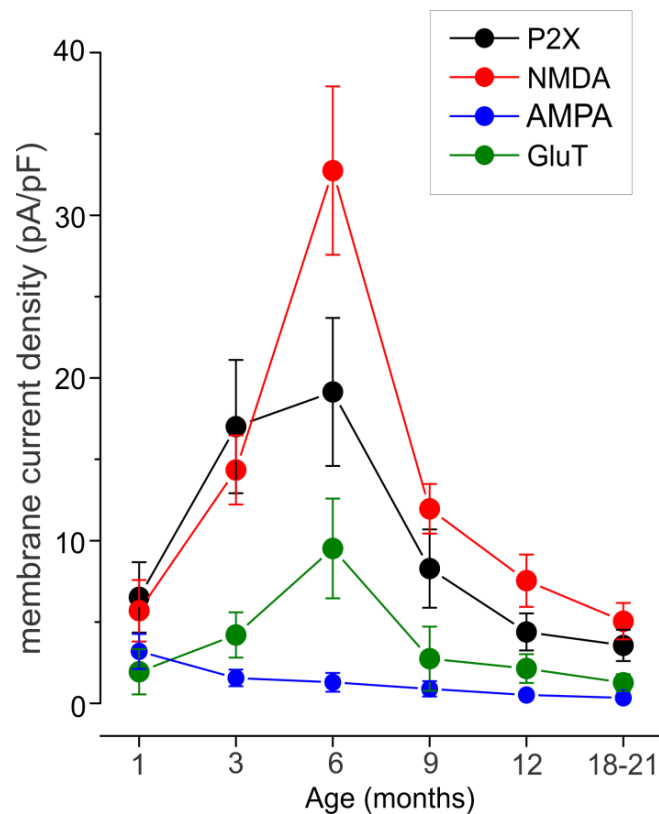
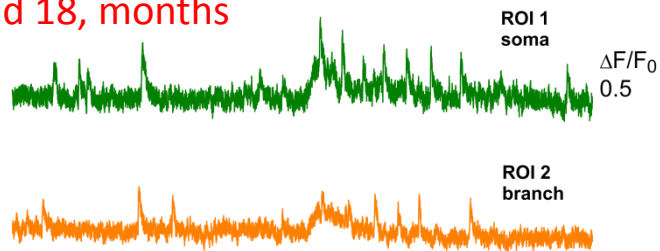
Young 3, months



Ca²⁺-elevation



Old 18, months



Астроглия и старение

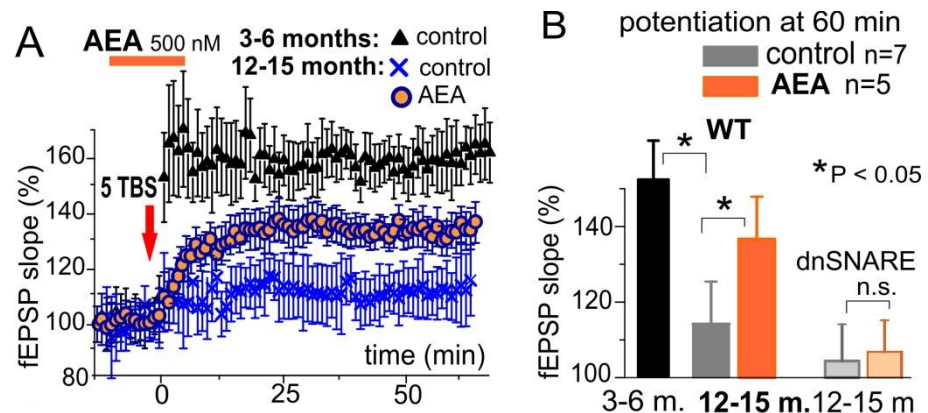
- Активность Ca^{2+} -сигнализации астроцитов у старых животных снижена;
- Наряду с уменьшением активности Ca^{2+} -сигнализации астроцитов, по мере старения происходит снижение высвобождения глутрансмиттеров;
- Возможно, механизмы старения получится затормозить путем физиологической стимуляции Ca^{2+} -сигнализации астроцитов (ограничение калорийности диеты и физические упражнения); Pankratov, Y., Lalo, U., & Bogdanov, A., 2019
- Или при помощи фармакологической активации астроглиальной Ca^{2+} -сигнализации, например, за счет стимуляции каннабиноидных или α -адренорецепторов астроцитов;

Наблюдается **нарушение ДВП** синапсов коры **у старых мышей**;

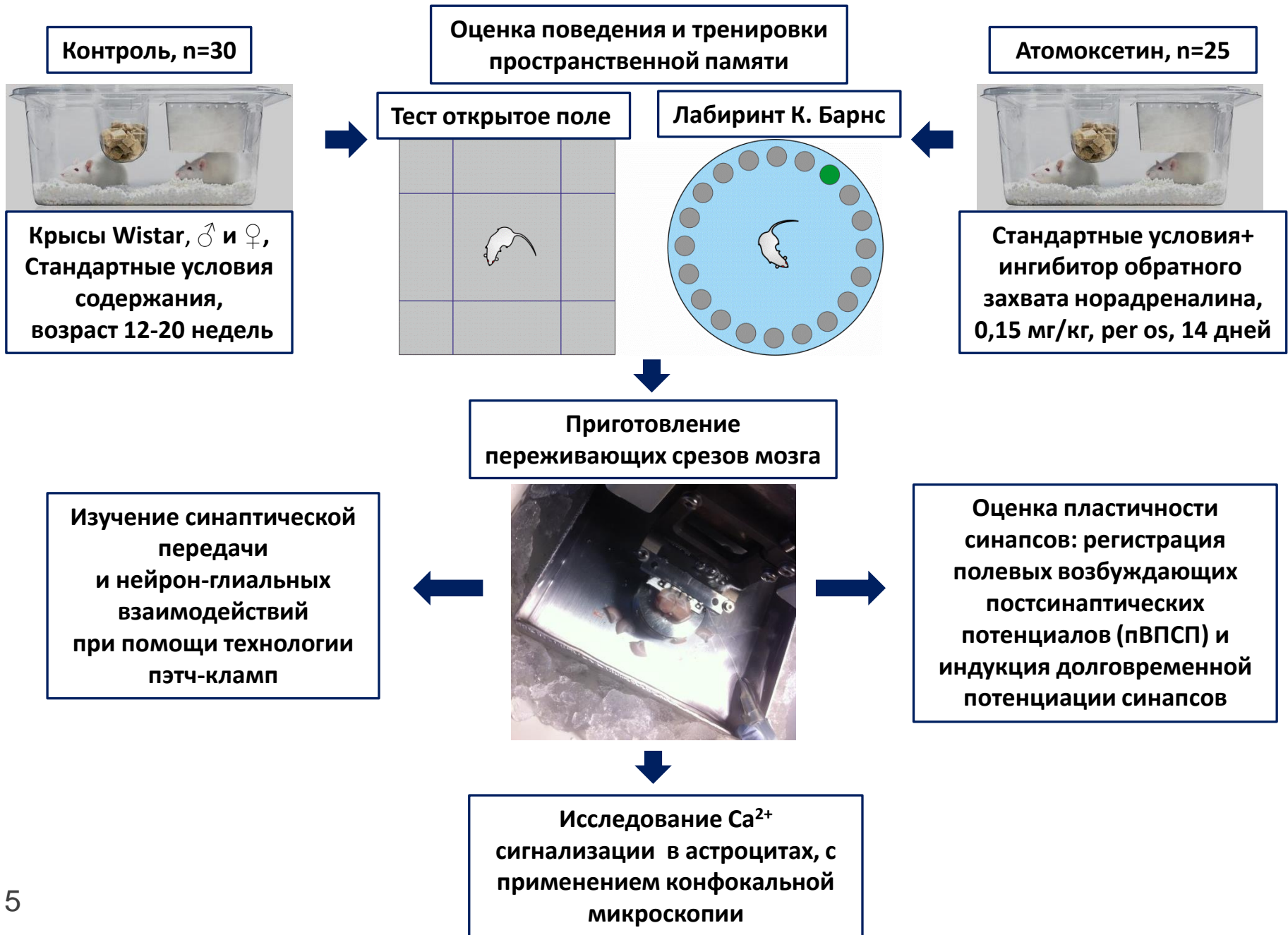
Дополнительная активация астроцитов при помощи эндоканнабиноидов (АЕА) **улучшает ДВП у пожилых мышей дикого типа, но не у dn-SNARE мышей**, у которых нарушен экзоцитоз глутрансмиттеров из астроцитов

*АЕА-анандамид

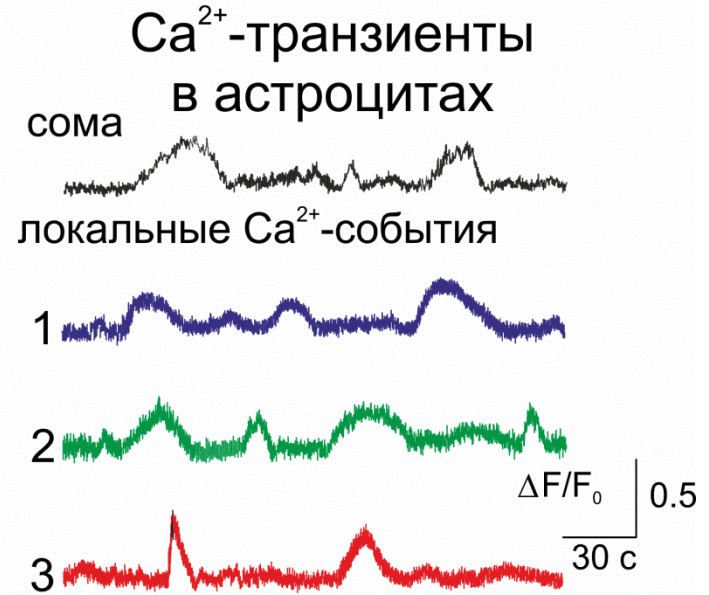
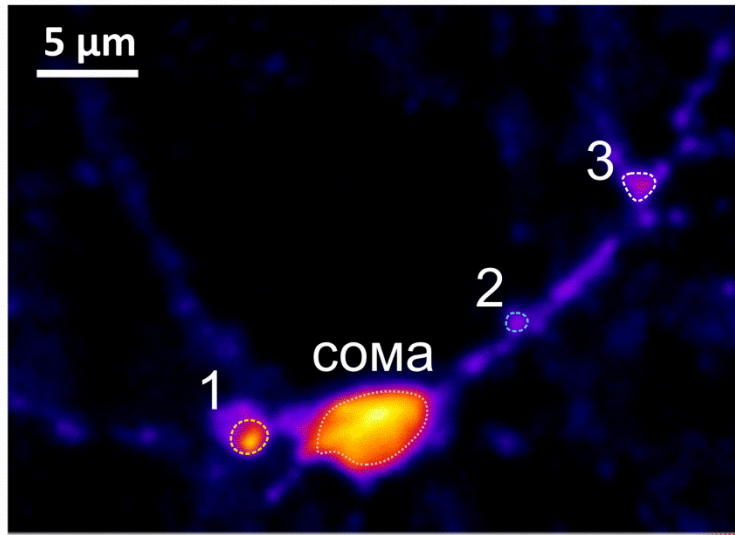
Exocytosis of gliotransmitters from cortical astrocytes: implications for synaptic plasticity and aging
Ulyana Lalo*, Seyed Rasooli-Nejad* and Yuriy Pankratov**
*School of Life Sciences, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, U.K.
Biochemical Society Transactions (2014) Volume 42, part 5



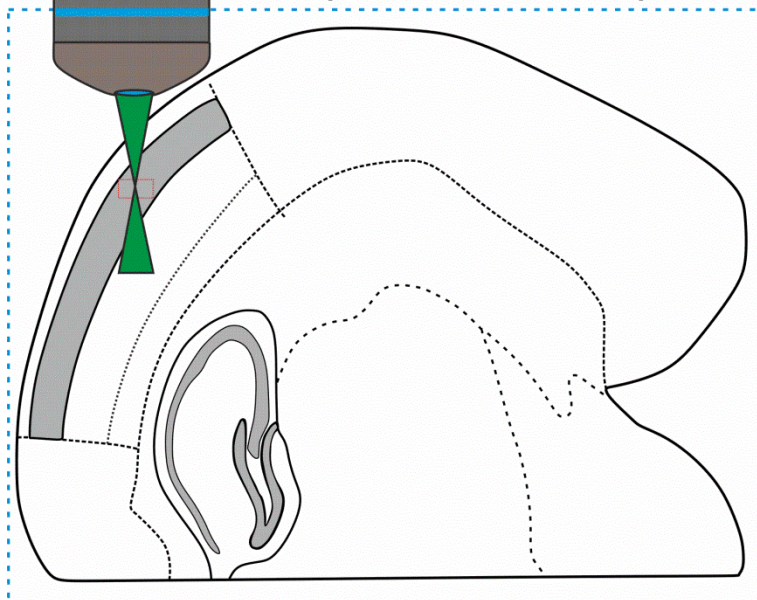
Дизайн эксперимента



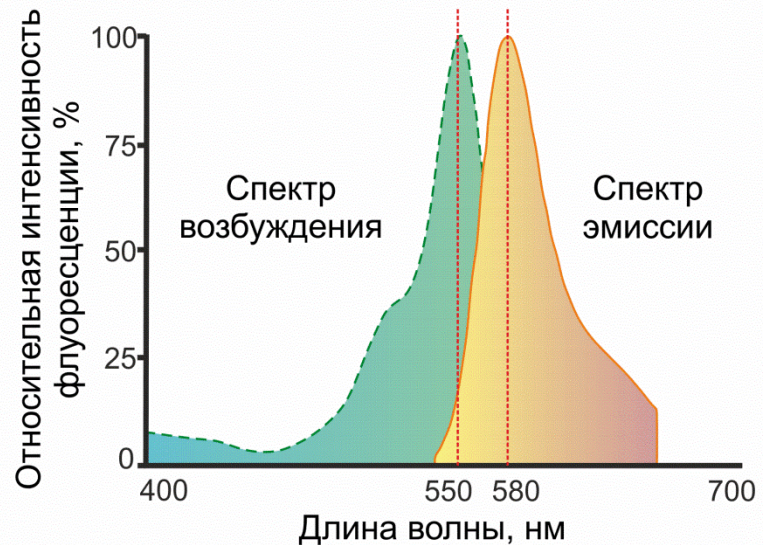
Флуоресцентная визуализация $[\text{Rhod-2}/\text{Ca}^{2+}]_i$ в астроцитах в динамике



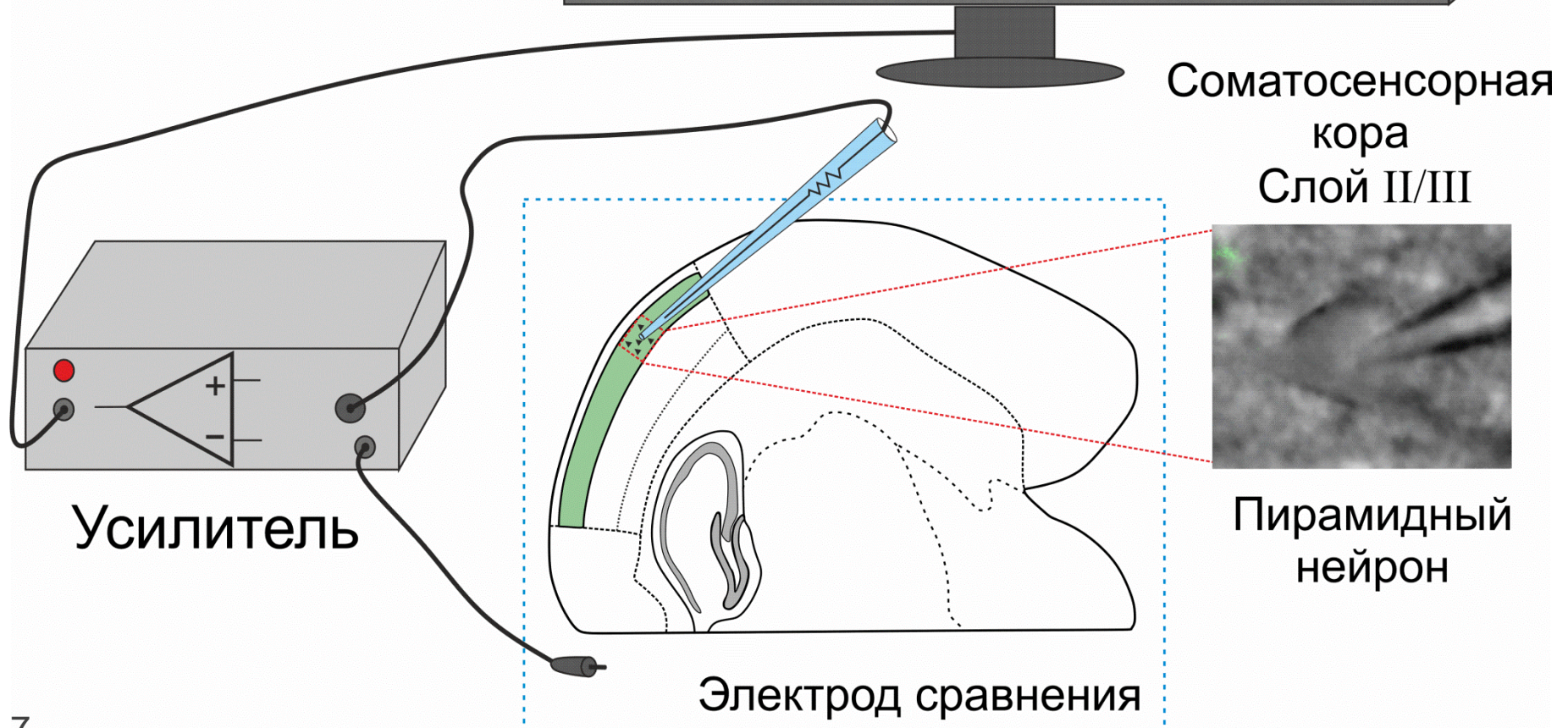
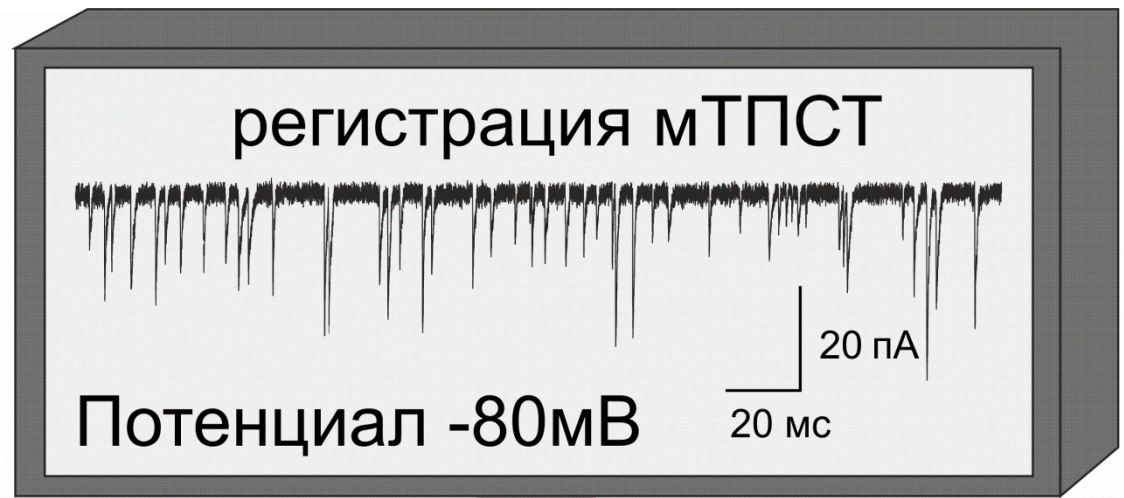
Сканирующая
конфокальная микроскопия



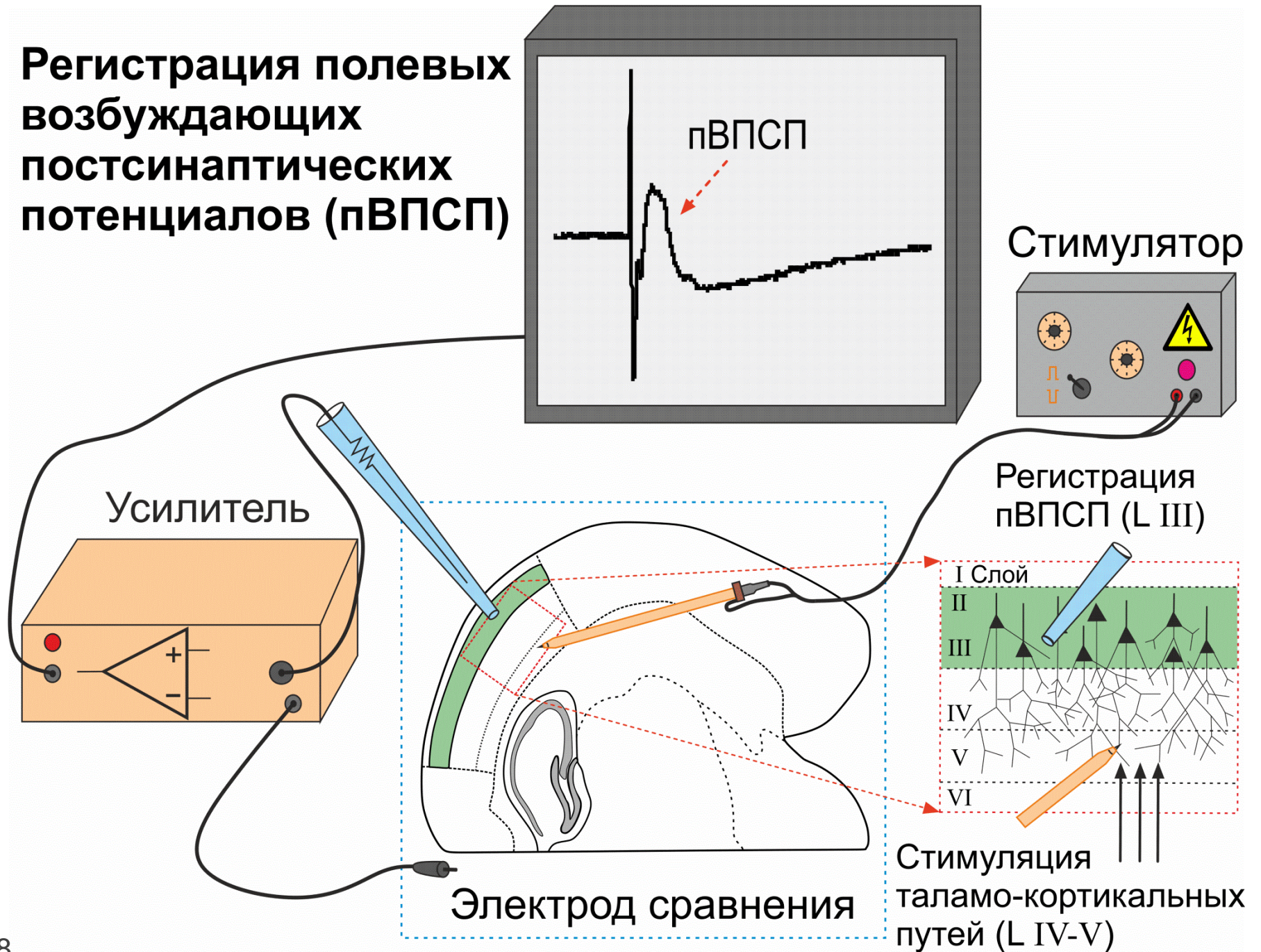
Rhod-2AM



Пэтч-кламп «целая клетка», режим фиксации напряжения

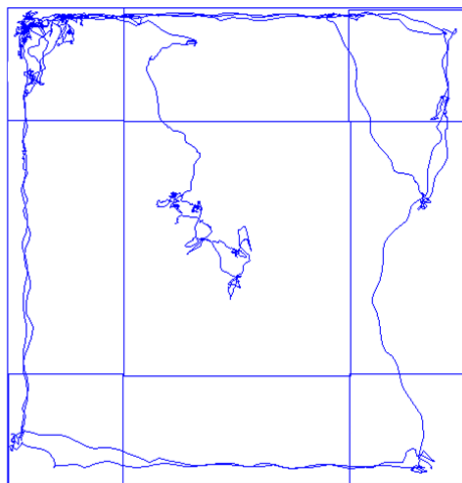


Регистрация полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП)

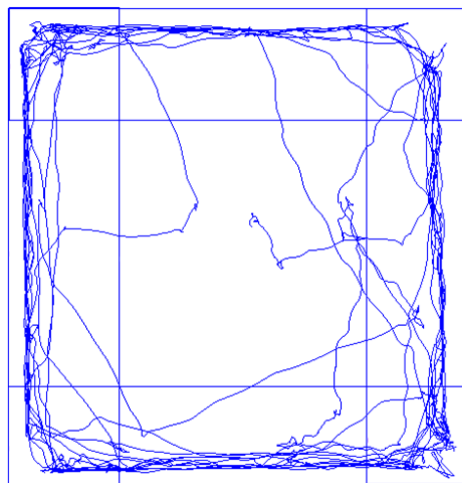


Введение малых доз атомоксетина оказало влияние на поведение животных в тесте «открытое поле»

Характерные индивидуальные треки животных

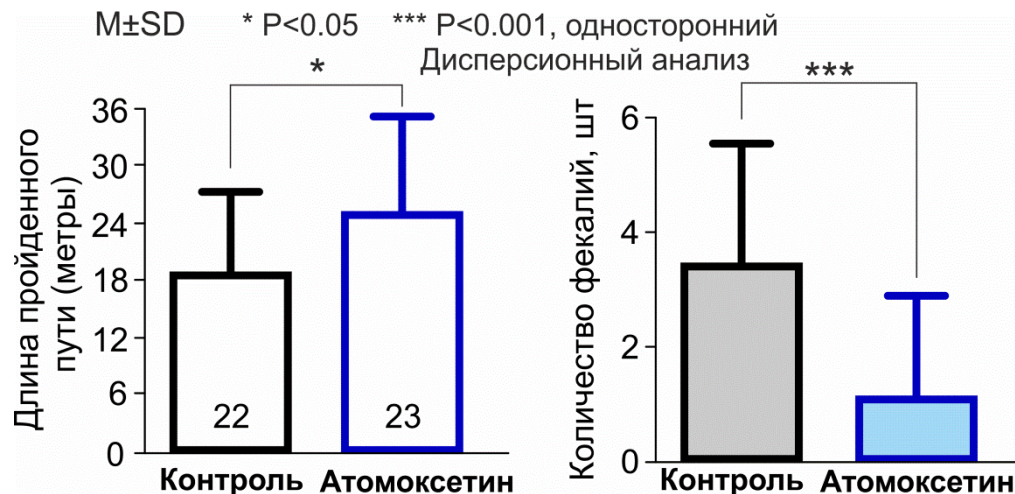


Контроль, n=22



Атомоксетин, n=23

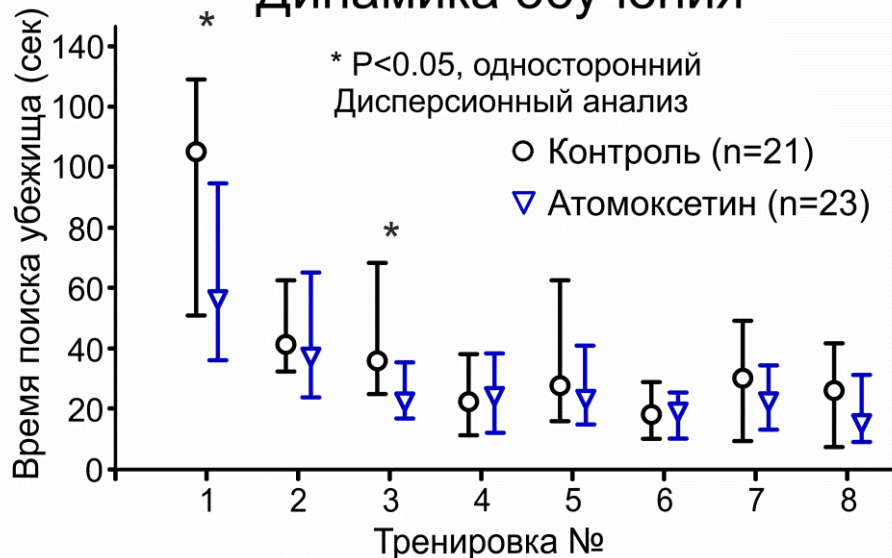
У животных, которым вводили малые дозы ингибитора обратного захвата норадреналина, были обнаружены признаки увеличения локомоторной активности по сравнению с группой контроля: большая общая длина трека в «открытом поле» за счет увеличения дистанции, пройденной у стенок бокса;



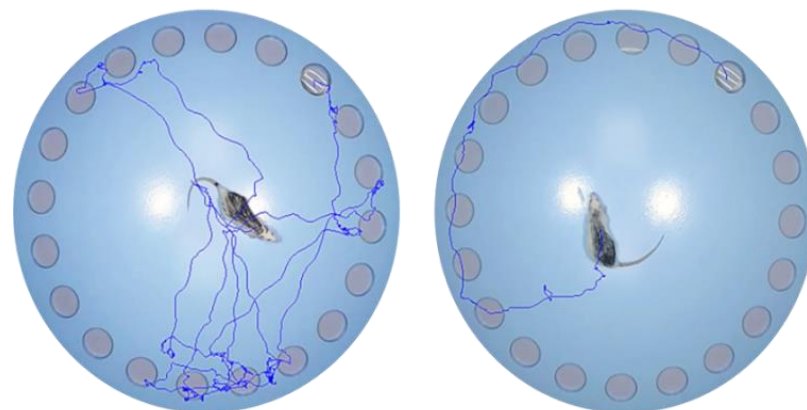
Крысы, которым вводили атомоксетин, также продемонстрировали признаки снижения уровня эмоционально-тревожной реакции на новую обстановку по сравнению с контрольной группой, о чем свидетельствует снижение количества актов дефекации.

Малые дозы атомоксетина улучшили способность крыс к обучению и формированию пространственной памяти

Динамика обучения

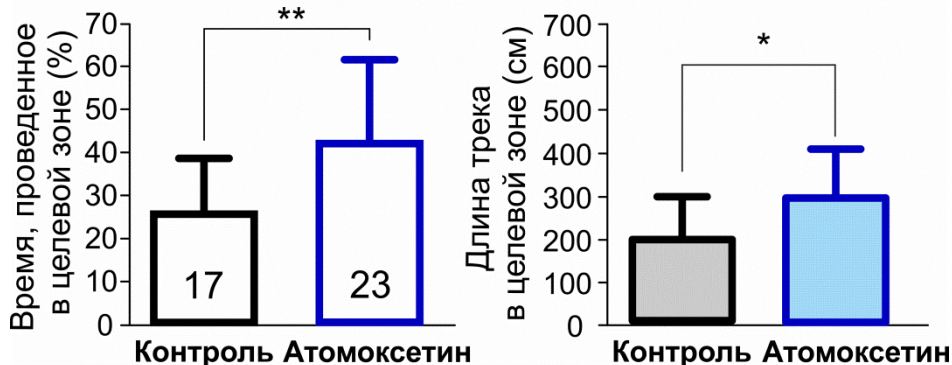


Индивидуальные треки животных в ходе тренировок пространственной памяти в лабиринте К. Барнс



1 тренировка стратегия случайного поиска 4 тренировка последовательный поиск

Результаты квадрантного теста



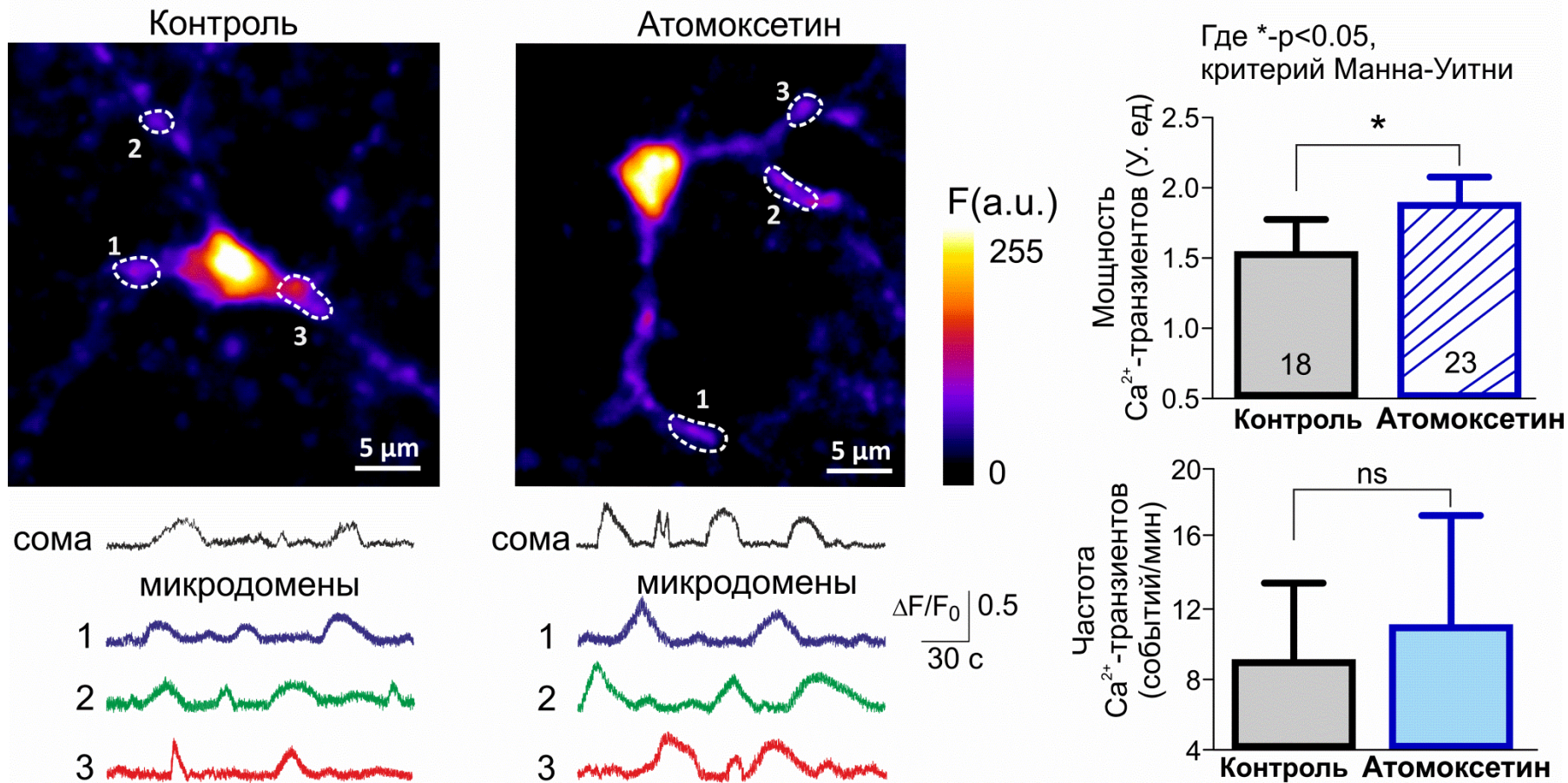
* P<0.05, * P<0.01, односторонний Дисперсионный анализ

У крыс, которым водили атомоксетин, были обнаружены признаки улучшения способности к обучению по сравнению с группой контроля: (диаграмма «динамика обучения»).

Животные после курсового введения атомоксетина демонстрировали признаки более устойчивой пространственной памяти по сравнению с контрольной группой по результатам квадрантного теста.

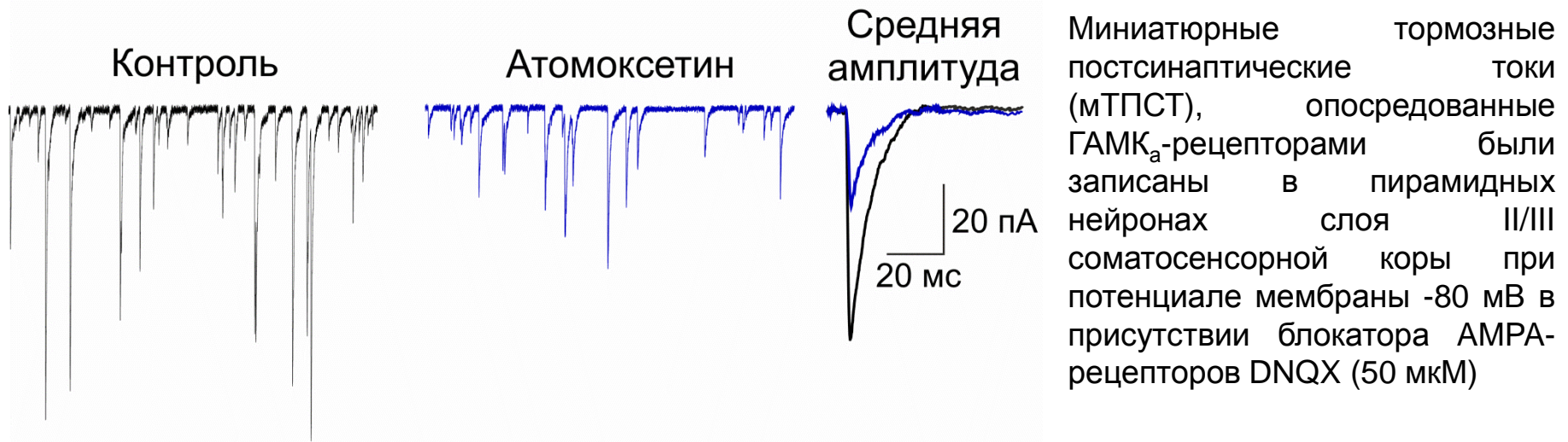
Ингибирование обратного захвата норадреналина активирует Ca^{2+} -сигнализацию в астроцитах

Исследование Ca^{2+} -сигнализации в астроцитах

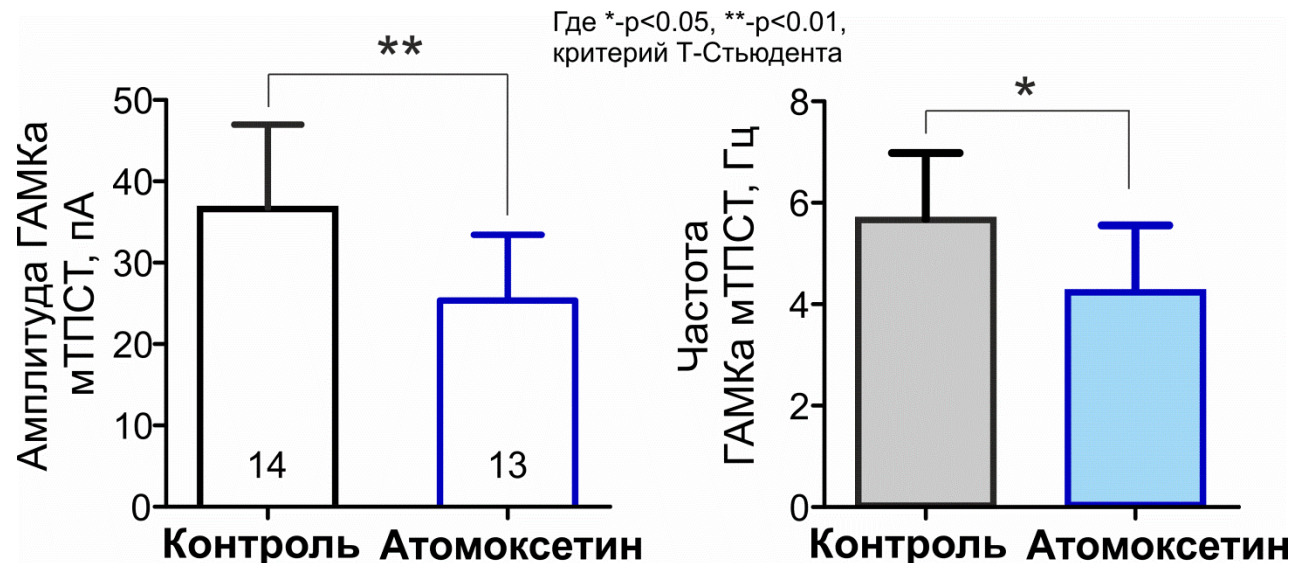


У крыс, которым вводили атомоксетин мощность Ca^{2+} -транзиентов в астроцитах соматосенсорной коры значительно выше, чем в астроцитах контрольной группы

Снижение обратного захвата норадреналина ингибирует тормозную синаптическую передачу

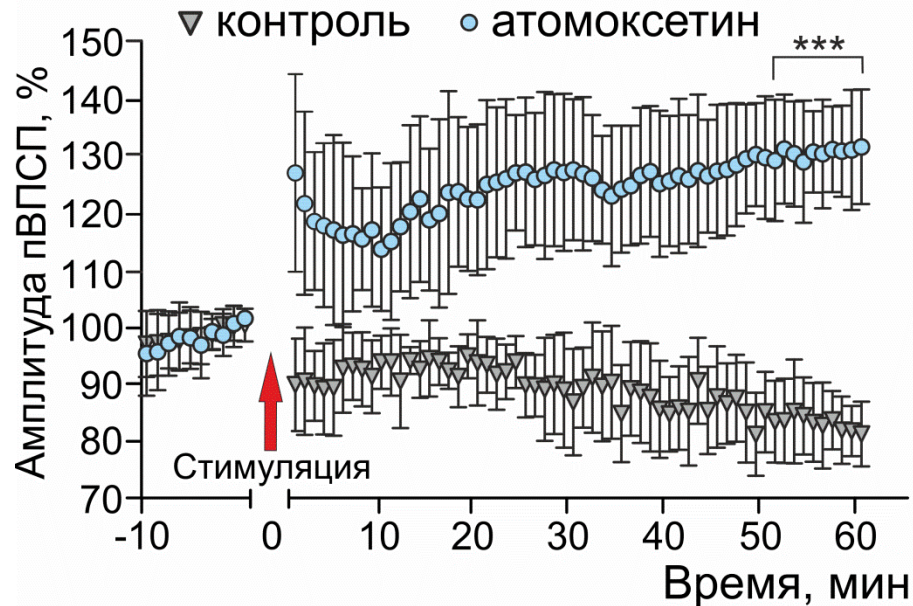


- В группе животных, которым вводили атомоксетин, значительно снижена амплитуда (диаграмма слева) и частота (диаграмма справа) мТПСТ, по сравнению с группой контроля

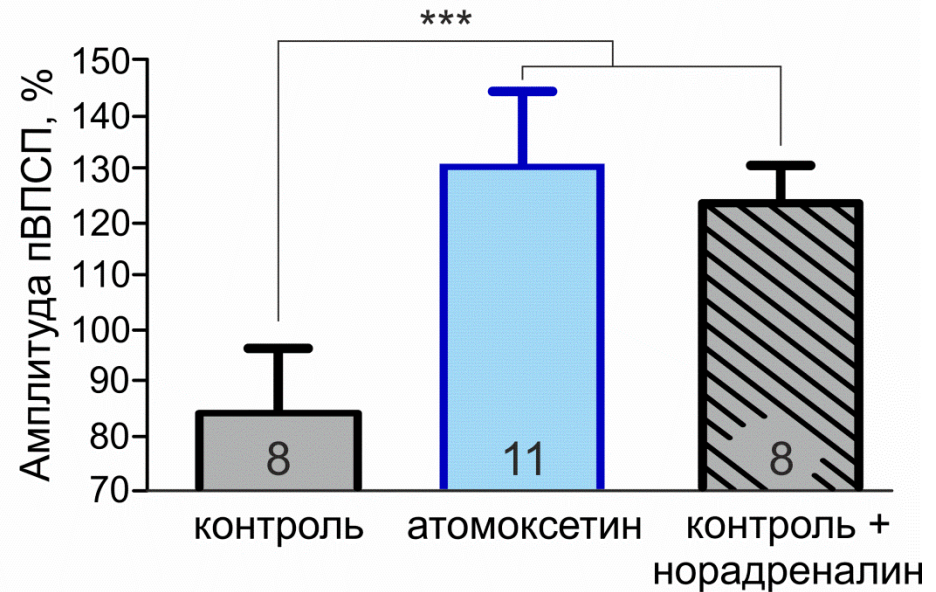


Ингибирование обратного захвата норадреналина облегчает индукцию долговременной потенциации синапсов

Амплитуда пВПСП в динамике



Пластичность синапсов соматосенсорной коры



- В ответ на электрический стимул в коре головного мозга крыс контрольной группы происходила индукция долговременной депрессии синапсов на уровне 80% от базовой амплитуды пВПСП;
- А у животных, которым вводили атомоксетин, аналогичный стимул индуцировал долговременную потенцию синапсов на уровне 130%.

Выводы

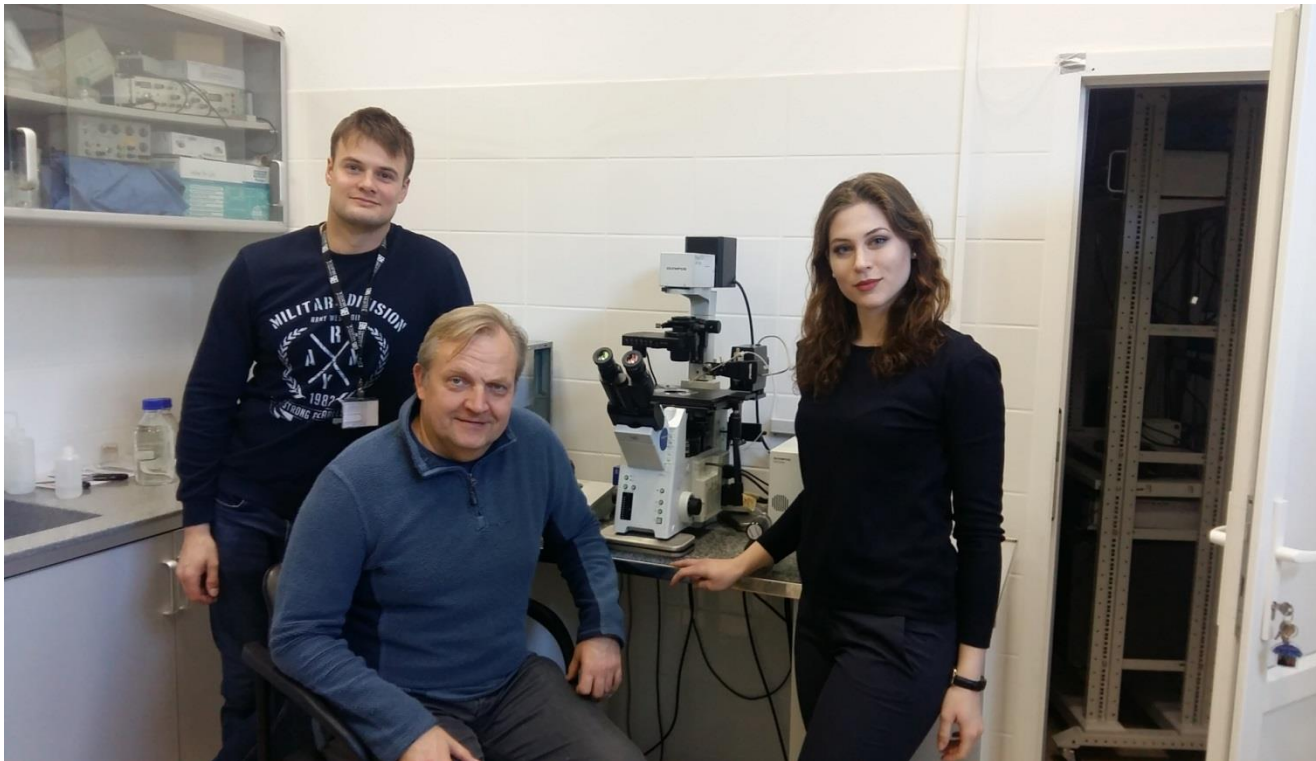
- Изменения в поведении животных и улучшение их способности к обучению наиболее вероятно связаны с облегчением индукции ДВП синапсов под действием атомоксетина;
- Облегчение индукции ДВП синапсов у животных, которым вводили атомоксетин, возникает в результате смещения баланса синаптической передачи в сторону возбуждения двумя путями: 1) за счет увеличения активности астроцитов и 2) путем снижения эффективности ГАМКергических синапсов;
- В перспективе курсовой прием атомоксетина можно будет использовать в качестве фармакологической альтернативы естественной стимуляции когнитивных функций мозга;
- Необходимы дальнейшие исследования действия малых доз препарата на группе возрастных животных.



Благодарности

Выражаю благодарность своему научному руководителю,
Профессору Юрию Панкратову!

А также всем коллегам, принимавшим участие в выполнении
и обсуждении данной работы!





БФУ имени
И. Канта



WARWICK
THE UNIVERSITY OF WARWICK

Благодарю за внимание!



**ИНСТИТУТ
ЖИВЫХ
СИСТЕМ**
БФУ им. И. Канта



ПРОЕКТ ПОВЫШЕНИЯ
КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ
ВЕДУЩИХ РОССИЙСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ
СРЕДИ ВЕДУЩИХ МИРОВЫХ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ