

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ A1 АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ И АСТРОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРВОЗБУЖДЕНИИ

С. А. Майоров, С. Г. Гайдин, Д. П. Ларюшкин, П. Е. Рязанцева, К. А. Крицкая, А. М. Косенков

Институт биофизики клетки РАН - обособленное подразделение ФГБУ науки «ФИЦ «Пуцинский научный центр биологических исследований РАН»», Пушкино, Россия

Гипервозбуждение нейрональных сетей является отличительной особенностью эпилепсии, ишемических и травматических повреждений мозга [1]. Активация A1 аденозиновых рецепторов рассматривается как перспективный подход для торможения нейрональной гипервозбудимости [2]. В работе с использованием кальциевого имиджинга и электрофизиологических методов на нейрон-астроцитарных ко-культурах гиппокампа крыс исследовалось противоэпилептическое действие агонистов A1 рецепторов ССРА и N6-СНА при разных моделях гипервозбуждения нейрональных сетей.

В модели эпилептиформной активности, индуцированной ингибированием ГАМК(А) рецепторов бикакуллином (10 мкМ), агонисты A1 рецепторов дозозависимо снижали частоту синхронных кальциевых колебаний в нейронах, полностью подавляя их при концентрации 100 нМ. Одновременно в астроцитах агонисты вызывали повышение кальциевой активности. При моделировании глутаматной токсичности добавлением 100 мкМ глутамата аппликация N6-СНА после отмывки глутамата восстанавливала кальциевый гомеостаз в нейронах, снижая процент клеток с высоким кальцием с 10% до 5%. В модели гипервозбуждения, индуцированного ионами аммония (8 мМ NH₄Cl), N6-СНА быстро снижал уровень цитозольного кальция в нейронах, подавляя высокочастотные колебания, и также индуцировал кальциевую активность в астроцитах.

Ингибиторный анализ показал, что эффект агонистов A1 рецепторов снижался в присутствии ингибиторов Gβγ (gallein), PLC (U73122), PKC (Go 6976) и ГАМК(Б) рецепторов (СGR 52432). Присутствие ингибитора PKC уменьшало тормозной эффект агонистов на нейроны, но не влияло на их способность стимулировать кальциевую активность астроцитов, что свидетельствует о роли PKC непосредственно в процессе секреции ГАМК астроцитами.

В электрофизиологических экспериментах аппликация агонистов A1 рецепторов вызывала в нейронах ГАМК(А)-зависимое смещение удерживаемого тока, что, совместно с ингибиторным анализом, указывает на высвобождение ГАМК активированными астроцитами.

Таким образом, реализация противоэпилептического действия агонистов A1 аденозиновых рецепторов в моделях гипервозбуждения нейрональных сетей опосредована не только подавлением нейрональной активности за счет снижения цАМФ, ингибирования кальциевых и активацией калиевых каналов, но и за счет секреции ГАМК астроцитами в результате активации Gβγ-PLC-PKC сигнального пути.

Библиографические ссылки

1. Traumatic brain injury: Mechanisms, manifestations, and visual sequelae / S. H. Rauchman [et al.] // *Frontiers in neuroscience*. 2023. Vol. 17. P. 1090672.
2. Focusing on adenosine receptors as a potential targeted therapy in human diseases / W. I. Effendi [et al.] // *Cells*. 2020. Vol. 9, iss. 3. P. 785.