

## Влияние нейровоспаления на развитие инсулинорезистентности в мозге

Научный руководитель – Шуваев Антон Николаевич

*Потапенко Илья Викторович*

*Студент (магистр)*

Сибирский федеральный университет, Институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Кафедра биофизики, Красноярск, Россия

*E-mail: illuminator@snkip.ru*

Инсулинорезистентность и нейровоспаление - одни из важнейших паталогических событий болезни Альцгеймера. Амилоид-бетта ( $A\beta$ ) способен активировать NLRP3 инфлам-масомы внутри нейронов, с последующим развитием воспалительного эффекта. В то время, как нарушение инсулиновой сигнализации приводит к окислительному стрессу, си-наптической и митохондриальной дисфункции, гиперфосфорелированию тау, способству-ющим развитию нейродегенерации [1,2] Однако, причинно-следственная связь между эти-ми событиями до сих пор не ясна.

В работе использовались мыши дикого типа (C57Bl/6, WT) и нокаутные по гену Nlrp3 (B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ, NLRP3<sup>-/-</sup>) возраста p90-120. Локальное нейровоспаление мо-делировалось путем стереотаксического интрагиппокампального введения  $A\beta$ . Использо-вались коронарные живые срезы головного мозга. Полевые возбуждающие постсинаптиче-ские потенциалы (пВПСП) записывались с CA1 и CA3 зоны гиппокампа и латерального ядра миндалины. После размещения электродов, в течение 5 минут производилась ста-билизация пВПСП. После чего записывался контроль в течение 2 минут, производилась острая аппликация инсулином (500 нМ) и последующая запись пВПСП в течение 5 минут. Оценивались такие электрофизиологические параметры, как амплитуда пВПСП, коэффи-циент парных импульсов, время нарастания и константа спада амплитуды ( $\tau$ ). Для всех приведенных ниже значений  $p < 0,05$ .

В результате исследования было обнаружено, что нокаутирование по NLRP3 проявля-ется по разному в зависимости от зоны и наличия  $A\beta$ . Так, у NLRP3<sup>-/-</sup> мышей в нейронах CA3 зоны наблюдалось увеличение амплитуды пВПСП по сравнению с WT. При этом на-личие  $A\beta$  у NLRP3<sup>-/-</sup> мышей приводит к уменьшению амплитуды пВПСП относительно мышей NLRP3<sup>-/-</sup> без  $A\beta$ . Однако, в CA1 зоне нокаутирование приводит только к увели-чению времени нарастания амплитуды пВПСП и только в присутствии  $A\beta$ . В миндалине у NLRP3<sup>-/-</sup> в сравнении с WT наблюдается увеличение времени нарастания амплитуды пВПСП в отсутствие  $A\beta$ . Тогда как в присутствии  $A\beta$  наблюдалось уменьшение коэффи-циента парных импульсов и увеличение  $\tau$ .

В нейронах CA1 зоны острая аппликация инсулином приводила к долговременной де-прессии (ДВД) ( $72,8 \pm 8,2\%$  спустя 5 мин после аппликации). В нейронах миндалины спустя минуту после аппликации наблюдалось незначительное снижение амплитуды с последу-ющим восстановлением в течение 5 минут ( $90,3 \pm 5,0\%$  спустя 1 мин и  $97,8 \pm 3,1\%$  спустя 5 мин). При наличии  $A\beta$  инсулин не вызывает ДВД ни в CA1 зоне, ни в миндалине, что может свидетельствовать о развитии резистентности к инсулину у нейронов.

### Источники и литература

- 1) Kim B., Feldman E.L. Insulin resistance in the nervous system // Trends Endocrinol. Metab. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 23, № 3. P. 133–141.

- 2) Moloney A.M. et al. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling // Neurobiol. Aging. 2010. Vol. 31, № 2. P. 224–243.