

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ АСТРОЦИТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ L-АМИНОАДИПИНОВОЙ КИСЛОТЫ *IN VITRO* И *IN VIVO*

© 2021 г. Д. Н. Воронков¹, А. А. Лыжин¹, Ю. В. Дикалова¹, *, А. В. Ставровская¹, Р. М. Худоерков¹, Л. Г. Хаспеков¹

¹Научный центр неврологии, Москва, 125367 Россия

*E-mail: dzettaly@gmail.com

Поступила в редакцию 06.10.2020 г.

После доработки 26.10.2020 г.

Принята к публикации 28.10.2020 г.

Известно, что L-аминоадипиновая кислота (L-AA) оказывает токсическое действие на астроглию. Цель работы – охарактеризовать морфологические изменения астроцитов *in vitro* и *in vivo* под действием L-AA. Оценивали действие L-AA в диапазоне концентраций 0.17–1.4 мМ на астроциты в первичных диссоциированных культурах коры головного мозга и мозжечка крыс, а так же при стереотаксическом введении (20 мкг) в стриатум крыс. Концентрации 0.35–1.4 мМ L-AA вызывали снижение экспрессии кислого глиофибрилярного белка (GFAP), повреждение и гибель астроцитов, пикноз и активацию лизосом (увеличение экспрессии LAMP2). На вторые сутки после введения L-AA в стриатум крыс формировалась обширная, лишенная GFAP-позитивного окрашивания область повреждения. Полученные данные показали перспективность использования L-аминоадипиновой кислоты для моделирования повреждения астроглии при нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: астроциты, L-аминоадипиновая кислота, первичная культура коры, первичная культура мозжечка, интрацеребральное введение, стриатум

DOI: 10.31857/S0041377121010120

Астроглия участвует как в ключевых нейрофизиологических процессах (модуляция синаптической передачи, энергетическая поддержка нейронов, нейровоспаление, регенерация и ремоделирование нервной ткани) (Verkhatsky, Nedergaard, 2018), так и в патогенезе ряда заболеваний (эпилепсия, депрессия, ишемический инфаркт мозга и нейродегенеративные патологии, такие как болезни Альцгеймера, Паркинсона и боковой амиотрофический склероз) (Рекну, Рекна, 2016; Хаспеков, Фрумкина, 2017; Verkhatsky, Nedergaard, 2018; McConnell et al., 2019).

Значительный интерес вызывают исследования, связанные с регуляцией функции астроцитов, для чего требуются экспериментальные модели их избирательного повреждения (Jäkel, Dimou, 2017). Одной из таких моделей может служить воздействие глиального токсина L-аминоадипиновой кислоты (L-AA), которая является структурным аналогом глутамата и метаболитом лизина. Изменение концентрации эндогенной L-AA рассматривается как потенциальный биомаркер инсулинрезистентности и диабета второ-

го типа (Wang et al., 2013; Lee, 2019); биполярного расстройства (Watmuff et al., 2016).

L-аминоадипиновая кислота токсична для астроцитов (Olney et al., 1980; Huck et al., 1984; Brown, Kretzschmar, 1998; Billet et al., 2007; Śmiałowska et al., 2013). Ее энантиомером является D-аминоадипиновая кислота. Рацемическая смесь этих аминокислот повреждает в культуре ткани не только астроглию, но и нейроны (Olney et al., 1980). В клетку L-AA переносят Na-зависимые транспортеры глутамата, но механизм ее токсического действия не выяснен. Известно, что L-AA угнетает синтез белка, снижает активность глутаминсинтетазы, экспрессию глиофибрилярного белка и белка S100b и активирует проапоптотические каскады (Khurgel et al., 1996; Nishimura et al., 2000; O'Neil et al., 2019). L-AA повреждает не только астроциты ЦНС, но и другие клетки астроцитарного происхождения, например, Мюллеровские клетки сетчатки (Wang et al., 2016).

При интрацеребральном введении L-AA в амигдалу и префронтальную кору крыс наблюдали массивную дегенерацию астроцитов и депрессивно-подобное поведение животных (Banar, Duman, 2008; Śmiałowska et al., 2013). Показано, что L-AA, повреждая астроциты, нарушает глутаматергическую передачу и провоцирует окислительный стресс (da Sil-

Принятые сокращения: GFAP – кислый глиофибрилярный белок; L-AA – L-аминоадипиновая кислота.