

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623301>

# Влияние пиоглитазона на поведение и экспрессию генов, вовлечённых в регуляцию эпилептогенеза в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс

А.И. Рогинская<sup>1,2\*</sup>, А.А. Коваленко<sup>1</sup>, О.Е. Зубарева<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Эпилепсия — хроническое неврологическое заболевание, которое проявляется в развитии спонтанных рецидивирующих судорог, а также различных психоэмоциональных и когнитивных нарушений [1]. Около 30% пациентов страдают фармакорезистентной формой эпилепсии, а существующие противоэпилептические препараты не предотвращают развитие эпилептизации мозга, что делает актуальным поиск новых методов терапии.

В последнее время обсуждается возможная роль рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARs), в патогенезе эпилепсии. PPARs ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ ) — это ядерные транскрипционные факторы, влияющие на многие внутриклеточные каскады не только на периферии, но и в мозге. Предполагается, что их агонисты могут ограничивать нейровоспаление, играющее важную роль в патогенезе различных видов нервно-психических заболеваний, включая эпилепсию [2].

**Цель работы.** Исследование действия агониста рецептора PPAR $\gamma$  пиоглитазона на экспрессию генов, вовлечённых в регуляцию нейровоспаления и эпилептогенеза, а также на выраженность нарушений исследовательского и социального поведения в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии.

Для использованной литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии характерно фазное течение: 1) острый эпилептический статус, индуцированный введением пилокарпина, 2) латентный период, когда судороги не проявляются, 3) хронический период, связанный с развитием спонтанных рецидивирующих судорог. Эксперименты выполнялись на крысах самцах Wistar. В возрасте 7–8 недель экспериментальным животным вводился раствор LiCl (в/б, 127 мг/кг), затем спустя 24 часа метилскополамин (в/б, 1 мг/кг), через 30 минут — пилокарпин (в/б, 20–30 мг/кг, по 10 мг/кг до достижения выраженных судорог). Контрольным крысам пилокарпин не вводили. Пиоглитазон вводили в/б курсом: первая инъекция в дозе 7 мг/кг через 75 минут после пилокарпин-индуцированного эпилептического статуса и затем по 1 мг/кг, 1 раз в день, с интервалом 24 часа, в течение 7 дней. Тестирование поведения осуществляли в тестах «открытое поле» и «чужак–резидент» на 7 и 8 сутки после введения пилокарпина. Через 12 часов после тестирования поведения осуществляли забор мозга для дальнейшего биохимического анализа. Экспрессию генов *Nlrp3*, *Aif1*, *Tnfa*, *Gfap*, *Il1b*, *Il1rn*, *Bdnf*, *S100a10*, *Fgf2* и *Tgfb1* анализировали в височной коре методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Проведённые исследования показали, что в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии в височной коре отмечается усиление экспрессии провоспалительных белков и маркеров активации глиальных клеток. Эти изменения сопровождаются нарушениями социального поведения и гиперактивностью в «открытом поле». Пиоглитазон ослабляет выраженность пилокарпин-индуцированных нарушений поведения. Агонист PPAR $\gamma$  не оказывает существенного влияния на экспрессию провоспалительных факторов и маркеров активации глиии *Aif1* и *Gfap*, однако он усиливает экспрессию генов нейропротекторных белков S100A10 и TGFB1, а также подавляет экспрессию ростовых факторов *Fgf2* и *Bdnf*, усугубляющих развитие эпилептогенеза. В целом, это позволяет предположить, что активация PPAR $\gamma$  может играть защитную роль при развитии эпилептических процессов в мозге. Полученные данные позволяют рассматривать пиоглитазон в качестве потенциального терапевтического средства при лечении эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия; пиоглитазон; нейровоспаление; глия.

## Как цитировать:

Рогинская А.И., Коваленко А.А., Зубарева О.Е. Влияние пиоглитазона на поведение и экспрессию генов, вовлечённых в регуляцию эпилептогенеза в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 544–547. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623301>

Рукопись получена: 31.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 23-25-00480.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allone C., Lo Buono V., Corallo F., et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature // Journal of the Neurological Sciences. 2017. Vol. 381. P. 7–15. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.007
2. Wagner N., Wagner K.D. The Role of PPARs in Disease // Cells. 2020. Vol. 9, N 11. P. 2367. doi: 10.3390/cells9112367

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* А.И. Рогинская; адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, пр-т Тореза, д. 44; e-mail: roganna5500@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623301>

# Effect of pioglitazone on the behavior and expression of genes involved in the regulation of epileptogenesis in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats

A.I. Roginskaya<sup>1,2\*</sup>, A.A. Kovalenko<sup>1</sup>, O.E. Zubareva<sup>1</sup><sup>1</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation;<sup>2</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnical University, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by spontaneous recurrent seizures and various psychoemotional and cognitive impairments [1]. Roughly 30% of patients experience pharmaco-resistant epilepsy, and current antiepileptic medications do not prevent the progression of brain epilepsy, necessitating the exploration of novel therapeutics.

Recently, the potential involvement of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the development of epilepsy has been examined. PPARs ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ ) are nuclear transcription factors affecting many intracellular cascades, both in the periphery and in the brain. Their agonists were proposed to restrict neuroinflammation, a crucial factor contributing to the pathogenesis of various neuropsychiatric disorders, such as epilepsy [2].

The aim of this study was to investigate the impact of the PPAR $\gamma$  receptor agonist pioglitazone on the regulation of neuroinflammation and epileptogenesis-associated genes, as well as the expression of disorders in research and social behavior in a lithium-pilocarpine model of epilepsy.

The lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy consists of three phases: 1) induction of an acute epileptic status by administering pilocarpine, 2) a latent period lacking seizures, and 3) a chronic period characterized by spontaneous recurrent seizures. The experiments were conducted on male Wistar rats. At seven to eight weeks of age, the research subjects were administered a LiCl solution (w/w, 127 mg/kg). After 24 hours, they were given methylscopolamine (w/w, 1 mg/kg), followed by pilocarpine (w/w, 20–30 mg/kg, 10 mg/kg until convulsions were pronounced) 30 minutes later. Pilocarpine was not administered to the control rats. Pioglitazone was administered using a biphasic course. The first injection was given at a dose of 7 mg/kg, 75 minutes after pilocarpine-induced status epilepticus. Subsequently, the rats were given a dosage of 1 mg/kg, once daily at 24-hour intervals, for a period of 7 days. The open field test and the foreign object test were performed on days 7 and 8 after pilocarpine administration, respectively. The brain was sampled for further biochemical analysis 12 hours after behavioral testing. The temporal cortex underwent analysis using real-time RT-PCR for the expression of *Nlrp3*, *Aif1*, *Tnfa*, *Gfap*, *Il1b*, *Il1rn*, *Bdnf*, *S100a10*, *Fgf2*, and *Tgfb1* genes.

The research reveals a surge in the expression of pro-inflammatory proteins and activation markers of glial cell in temporal cortex caused by a lithium-pilocarpine model of epilepsy. This leads to impaired social behavior and hyperactivity in the open field. Pioglitazone successfully decreases the severity of the pilocarpine-induced behavioral disruptions. The PPAR $\gamma$  agonist does not have a noteworthy impact on the expression of proinflammatory factors and glia activation markers *Aif1* and *Gfap*. However, it was found to enhance the gene expression of neuroprotective proteins S100A10 and TGFB1 and decrease the expression of growth factors *Fgf2* and *Bdnf*, which worsen epileptogenesis. Overall, these findings suggest that activation of PPAR $\gamma$  might provide a protective role in the development of epileptic processes in the brain. Therefore, pioglitazone could be regarded as a possible therapeutic agent for treating epilepsy.

**Keywords:** epilepsy; pioglitazone; neuroinflammation; glia.

## To cite this article:

Roginskaya AI, Kovalenko AA, Zubareva OE. Effect of pioglitazone on the behavior and expression of genes involved in the regulation of epileptogenesis in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats. *Genes & Cells*. 2023;18(4):544–547. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623301>

Received: 31.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding sources.** This study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-25-00480.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## REFERENCES

1. Allone C, Lo Buono V, Corallo F, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;381:7–15. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.007
2. Wagner N, Wagner KD. The Role of PPARs in Disease. *Cells*. 2020;9(11):2367. doi: 10.3390/cells9112367

## AUTHORS' CONTACT INFO

\* A.I. Roginskaya; address: 44 Thorez street, 194223 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: roganna5500@gmail.com