

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623319>

Постстрессорная экспрессия генов, вовлечённых в нейропластичность в гиппокампе и крови у крыс с разным уровнем возбудимости нервной системы

А.Э. Вылегжанина^{1*}, И.Г. Шалагинова¹, Т.Г. Зачепило², Н.А. Дюжикова²¹ Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Российская Федерация;² Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Причины и механизмы большинства психических расстройств до настоящего момента не выяснены. Известно, что стресс может провоцировать манифестацию депрессивных и тревожных расстройств, однако открытым остаётся вопрос о роли генетически детерминированных индивидуальных различий в формировании уязвимости к постстрессорным нейрохимическим нарушениям, в том числе, влияющим на нейропластичность.

Ранние исследования показывают увеличение уровня глюкокортикоидов в крови в ответ на острый и хронический стресс и изменение экспрессии глюкокортикоидных и минералкортикоидных рецепторов. Хронический и острый стресс также способны уменьшать уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF), который вовлечён в формирование новых синапсов, рост и развитие нейронов [1]. Однако исследований, направленных на изучение различий в постстрессорных изменениях экспрессии генов, кодирующих данные белки в зависимости от функциональных особенностей нервной системы, недостаточно для понимания полного механизма стрессового ответа.

Удобной моделью для изучения влияния генетически детерминированных особенностей нервной системы на стресс-реактивность являются линии крыс из Биокolleкции ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, селекционированные по порогу возбудимости нервной системы [2]: линия ВП (высокий порог возбудимости, низковозбудимые) и НП (низкий порог возбудимости, высоковозбудимые). Установлено, что данные линии отличаются по своим поведенческим реакциям на длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие и имеют специфические молекулярно-клеточные и эпигенетические изменения в структурах мозга, вовлечённых в эмоциональный контроль и реакцию на стресс [2].

Цель работы. Изучить уровень мРНК генов глюкокортикоидного и минералкортикоидного рецептора (NR3C1, NR3C2), а также нейротрофического фактора мозга (BDNF) в гиппокампе и крови линий крыс с контрастной возбудимостью нервной системы в норме и в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия.

Общее количество животных в эксперименте составило 96 (по 6 животных в каждой контрольной и экспериментальной группах в каждой временной точке). В качестве модели стресса использовали длительное эмоционально-болевое воздействие по К. Гехту [2]. Для оценки экспрессии генов глюкокортикоидных рецепторов и нейротрофического фактора было произведено выделение РНК из гиппокампа и крови крыс двух линий, декапитированных через сутки, 7, 24 и 60 дней после стресса. Анализ экспрессии генов производился при помощи ПЦР в реальном времени с дальнейшей обработкой данных по методу $\Delta\Delta C_t$, критерия Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни.

Анализ экспрессии изучаемых генов у интактных животных показал, что высоковозбудимые крысы линии НП имеют значимо более низкий уровень экспрессии гена *nr3c2* (кодирующего минералкортикоидный рецептор) в гиппокампе по сравнению с низковозбудимой линией ВП. Анализ краткосрочного и долгосрочного действия стресса на уровень экспрессии изучаемых генов (*nr3c1*, *nr3c2*, *bdnf*) выявил снижение уровня мРНК *bdnf* в гиппокампе у линии НП к сроку 60 дней после стресса.

Результаты позволяют предположить, что генетически детерминированные особенности высоковозбудимых животных определяют ослабленные адаптационные возможности их нервной системы, а сниженный уровень мРНК гена *nr3c2* в гиппокампе в норме и снижение экспрессии гена *bdnf* в ответ на стресс можно рассматривать в качестве одного из маркеров подобного ослабления.

Ключевые слова: нейропластичность; стресс; возбудимость нервной системы; NR3C1; NR3C2; BDNF; крысы.

Как цитировать:

Вылегжанина А.Э., Шалагинова И.Г., Зачепило Т.Г., Дюжикова Н.А. Постстрессорная экспрессия генов, вовлечённых в нейропластичность в гиппокампе и крови у крыс с разным уровнем возбудимости нервной системы // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 585–588. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623319>

Рукопись получена: 22.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данное исследование было поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murakami S., Imbe H., Morikawa Y., et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly // *Neuroscience Research*. 2005. Vol. 53, N 2. P. 129–139. doi: 10.1016/j.neures.2005.06.008
2. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018. № 3. doi: 10/29926/2618723X-2018-03-02

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.Э. Вылегжанина; адрес: Российская Федерация, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14; e-mail: vylegzh8@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623319>

Post-stress expression of genes involved in neuroplasticity in the hippocampus and blood of rats with different level of nervous system excitability

A.E. Vylegzhanina^{1*}, I.G. Shalaginova¹, T.G. Zachepilo², N.A. Dyuzhikova²¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation;² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The causes and mechanisms of most mental disorders remain unclear. While stress is known to trigger depressive and anxiety disorders, the role of genetically determined individual differences in forming vulnerability to post-stress neurochemical disorders, including those that affect neuroplasticity, remains unresolved.

Early studies suggest that acute and chronic stress lead to elevated glucocorticoid levels in the bloodstream and alter the expression of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. Additionally, both forms of stress can decrease the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which plays a role in neuronal growth, development, and synapse building [1]. However, current studies insufficiently explain the complete mechanism of the stress response as they only explore variations in post-stress alteration of gene expression for proteins related to differing nervous system functional characteristics.

The strains of rats from the Biocollection of the Pavlov Institute of Physiology, RAS, are a convenient model for studying the impact of genetically determined nervous system features on stress reactivity. The strains, selected based on the threshold of nervous system excitability [2], include HT (high threshold of excitability, low excitability) and LT (low threshold of excitability, high excitability) strains. These strains display contrasting responses to extended emotional and painful stress and exhibit unique changes in brain structures implicated in emotional regulation and stress reactivity at the molecular, cellular, and epigenetic levels [2].

The aim of this study is to examine the mRNA levels of genes encoding glucocorticoid and mineralocorticoid receptors (NR3C1, NR3C2) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus and blood of rat strains that exhibit contrasting nervous system excitability. The study investigates interstrain variations in animals under non-stressful conditions and changes in response to prolonged exposure to emotional and painful stimuli.

The experiment utilized 96 animals, with 6 animals in both the control and experimental groups at each time point. The stress model utilized was long-term emotional and painful stress as per K. Gecht [2]. The study assessed the expression of genes for glucocorticoid receptors and neurotrophic factor by isolating RNA from the hippocampus and blood of rats of two strains decapitated at 1, 7, 24, and 60 days post-stress. Gene expression analysis was conducted through real-time PCR and underwent further data processing using the $\Delta\Delta C_t$ method. The statistical tests employed included the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests.

The analysis of the expression of the observed genes in intact animals demonstrates that highly excitable LT rats have a significantly lower level of expression of the *nr3c2* gene, which encodes the mineralocorticoid receptor in the hippocampus, when compared to the low excitable HT strain. When studying the short-term and long-term effects of stress on the expression of the observed genes (*nr3c1*, *nr3c2*, *bdnf*), a decline was observed in the level of *bdnf* mRNA in the hippocampus of the LT strain 60 days after stress.

The study suggests that the genetically determined characteristics of highly excitable animals affect the weakened adaptive abilities of their nervous system. One of the markers of this weakening is the reduced level of mRNA for the *nr3c2* gene in the hippocampus under normal conditions, as well as a decrease in the expression of the *bdnf* gene in response to stress.

Keywords: neuroplasticity; stress; nervous system excitability; NR3C1; NR3C2; BDNF; rats.

To cite this article:

Vylegzhanina AE, Shalaginova IG, Zachepilo TG, Dyuzhikova NA. Post-stress expression of genes involved in neuroplasticity in the hippocampus and blood of rats with different level of nervous system excitability. *Genes & Cells*. 2023;18(4):585–588. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623319>

Received: 22.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This study was supported by the Russian Federal Academic Leadership Program “Priority 2030” at the Immanuel Kant Baltic Federal University.

REFERENCES

1. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience Research*. 2005;53(2):129–139. doi: 10.1016/j.neures.2005.06.008
2. Vaido A, Shiryaeva N, Pavlova M, et al. Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system. *Laboratory Animals for Science*. 2018;(3). doi: 10/29926/2618723X-2018-03-02

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.E. Vylegzhanina; address: 14 Alexandr Nevsky street, 236041 Kaliningrad, Russian Federation; e-mail: vylegzh8@gmail.com