

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623458>

Влияние внутригиппокампальной инъекции каината на экспрессию цитокинов в кортико-лимбической системе и роль каннабиноидной системы в этом влиянии

А.А. Карань*, Ю.С. Спивак, Е.М. Сулейманова, К.А. Герасимов, А.П. Большаков, Л.В. Виноградова

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Согласно определению Международной Антиэпилептической Лиги (ILAE), эпилепсия — это «хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями». Данное определение носит общий характер, но за ним скрывается множество состояний, этиология, симптоматика, механизмы эпилептогенеза которых могут значительно отличаться, что затрудняет создание единой модели заболевания. Для преодоления данного препятствия в рамках моделирования осуществляется выбор конкретного типа эпилепсии и его проявления(-ий): электрофизиологического, морфологического (в основном нейродегенерации) и поведенческого [1]. В данной работе используется модель эпилептического статуса с внутригиппокампальным введением каиновой кислоты, где воспроизводятся аспекты электрофизиологической активности и нейродегенерации. Воспроизведение сразу двух аспектов сближает каинатную модель именно с заболеванием под названием «эпилепсия».

Одним из нейробиологических процессов, связанных с хроническим состоянием мозга, характеризующимся устойчивой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов, в настоящее время считается нейровоспаление. Нейровоспаление — это реакция центральной нервной системы (ЦНС) на различные нарушения, такие как инсульт, травма, инфекция, аутоиммунные заболевания, стресс и повышенная возбудимость нейронной сети, например, во время эпилептических судорог. Такая реакция включает в себя биосинтез и высвобождение молекул с воспалительными свойствами клетками мозга, в основном активированной микроглией и астроцитами, а также нейронами и клетками сосудистой сети мозга [2].

В настоящее время в рамках исследования нейровоспаления, характерного для многих патологических состояний, рассматривается, в частности, влияние на него эндоканнабиноидной системы (ЭКС) [3], однако в исследованиях, посвящённых эпилепсии, основное внимание сосредоточено на том, как модуляция ЭКС влияет на сетевую нейрональную активность за счёт изменения работы синапсов (возбуждающих и тормозных) через CB1-рецепторы, а связи с нейровоспалением посвящено лишь небольшое количество исследований [4].

В нашем исследовании мы анализировали динамику нейровоспаления после введения каината и влияния на эту динамику экзогенных модуляторов эндоканнабиноидных рецепторов. Нейровоспаление оценивали по уровням экспрессии ряда про- и противовоспалительных цитокинов (*IL1b*, *Il6*, *Cx3cl1*, *Ccl2*, *Tgfb1*, *Zc3h12a*, *Tnfa*) в ипсилатеральном вентральном гиппокампе, контралатеральном дорсальном и вентральном гиппокампе, неокортексе, твёрдой мозговой оболочке, корковой и гиппокампальных оболочках (неразделённых паутинной и мягкой мозговых оболочек). Экспрессию оценивали с помощью количественной ПЦР через 3 и 24 часа после инъекции конвульсанта. Мы обнаружили, что каинат-индуцированные судороги приводят к относительно быстрому развитию нейровоспаления в гиппокампе, которое практически полностью прекращается через 24 часа. В неокортексе же наблюдали другую динамику нейровоспаления: слабые изменения через 3 часа и более сильные изменения экспрессии воспалительных генов через 24 часа. В этой работе впервые на модели внутригиппокампального введения каината была показана на большом пуле генов более отложенная нейровоспалительная реакция в неокортексе по сравнению с гиппокампом.

Как активация каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2, так и ингибирование каннабиноидного рецептора CB1 приводили к усилению нейровоспаления, однако провоспалительный эффект активации каннабиноидных рецепторов наблюдался преимущественно в неокортексе, тогда как эффект ингибирования CB1 рецепторов был сильнее в гип-

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

покампе. Наши данные свидетельствуют о том, что вызванный введением каината нейровоспалительный ответ по-разному регулируется эндоканнабиноидной системой в неокортексе и гиппокампе, а также, что наиболее известное противовоспалительное воздействие каннабиноидов вероятно эффективно лишь в определённом диапазоне концентраций каннабиноидов и времени введения относительно воздействия, в иных же случаях каннабиноиды могут оказывать и противоположный эффект, усиливая нейровоспаление.

Ключевые слова: каиновая кислота (каинат); эпилепсия; нейровоспаление; эндоканнабиноидная система.

Как цитировать:

Карань А.А., Спивак Ю.С., Сулейманова Е.М., Герасимов К.А., Большаков А.П., Виноградова Л.В. Влияние внутригиппокампальной инъекции каината на экспрессию цитокинов в кортико-лимбической системе и роль каннабиноидной системы в этом влиянии // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 483–486. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623458>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00327.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Engel J.Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42, N 6. P. 796–803. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
2. Vezzani A., Conti M., De Luigi A., et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures // *Journal of Neuroscience*. 1999. Vol. 19, N 12. P. 5054–5065. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-12-05054.1999
3. Walter L., Stella N. Cannabinoids and neuroinflammation // *British Journal of Pharmacology*. 2004. Vol. 141, N 5. P. 775–785. doi: 10.1038/sj.bjp.0705667
4. Cheung K.A.K., Peiris H., Wallace G., et al. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, N 23. P. 6079. doi: 10.3390/ijms20236079

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.А. Карань; адрес: Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; e-mail: akartar.n@gmail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623458>

Effects of intrahippocampal injection of kainate on cytokine expression in cortico-limbic system and the role of cannabinoid system in these effects

A.A. Karan*, Yu.S. Spivak, E.M. Suleymanova, K.A. Gerasimov, A.P. Bolshakov, L.V. Vinogradova

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

According to the International League Against Epilepsy, epilepsy is a chronic condition of the brain that is characterized by a predisposition to epileptic seizures along with related neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences. This is a general definition that does not take into account the diversity of epilepsies, including different aetiology, symptoms and mechanisms of epileptogenesis, making the development of a unified disease model challenging. The modeling framework addresses this challenge by selecting a distinct type of epilepsy and its associated manifestations, including electrophysiological, morphological (mainly neurodegeneration), and behavioral aspects [1]. In this study, a status epilepticus model is used with intrahippocampal kainic acid administration to reproduce electrophysiological activity and neurodegeneration. The process of reproducing two aspects simultaneously brings the kainate model closer to the disease called “epilepsy”.

Neuroinflammation is a neurobiological process that is associated with a chronic brain condition that is characterized by a persistent susceptibility to epileptic seizures. Specifically, neuroinflammation is the response of the central nervous system (CNS) to various stimuli, including stroke, trauma, infection, autoimmune diseases, stress, and hyperexcitability of the neural network resulting from epileptic seizures. This response involves brain cells, specifically activated microglia and astrocytes, as well as neurons and brain vasculature cells, biosynthesizing and releasing molecules with inflammatory properties [2].

Currently, the study of neuroinflammation in relation to various pathological conditions includes an examination of the influence of the endocannabinoid system (ECS) [3]. However, research on epilepsy primarily focused on the ECS's effects on network neuronal activity through CB1-mediated changes in synapse function (both excitatory and inhibitory), with only a limited number of studies exploring the interactions between the ECS and neuroinflammation [4].

This study analyzed neuroinflammatory dynamics after kainate administration and the effect of exogenous endocannabinoid receptor modulators on these dynamics. Neuroinflammation was evaluated through the measurement of expression levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (*IL1b*, *IL6*, *Cx3cl1*, *Ccl2*, *Tgfb1*, *Zc3h12a*, *Tnfa*) in various areas including the ipsilateral ventral hippocampus, contralateral dorsal and ventral hippocampuses, neocortex, dura mater, cerebral and hippocampal meninges (undivided arachnoid and pia maters). Expression was quantified using quantitative PCR at 3 and 24 hours following convulsant injection. The study showed that seizures induced by kainate resulted in swift neuroinflammation development in the hippocampus, which resolved nearly entirely after 24 hours. A unique pattern of neuroinflammation was detected in the neocortex, with minor alterations at 3 hours and more pronounced modifications in the expression of inflammatory genes at 24 hours. Using the intrahippocampal kainate administration model, this study was the first to show a significantly delayed neuroinflammatory response in the neocortex compared to the hippocampus across a broad range of genes.

Both activation of the cannabinoid CB1 and CB2 receptors and inhibition of the cannabinoid CB1 receptor increased neuroinflammation. However, cannabinoid receptor activation showed a predominantly proinflammatory effect in the neocortex, while CB1 receptor inhibition had a stronger effect in the hippocampus. Our findings indicate that cannabinoid receptor modulators regulate the kainate-induced neuroinflammatory response in the neocortex and hippocampus differently. Moreover, the well-known anti-inflammatory effect of cannabinoids is evident only within a certain range of cannabinoid concentrations and the timing of drug administration. In some cases, however, cannabinoids may have the opposite effect of increasing neuroinflammation.

Keywords: kainic acid (kainate); epilepsy; neuroinflammation; endocannabinoid system.

To cite this article:

Karan AA, Spivak YuS, Suleymanova EM, Gerasimov KA, Bolshakov AP, Vinogradova LV. Effects of intrahippocampal injection of kainate on cytokine expression in cortico-limbic system and the role of cannabinoid system in these effects. *Genes & Cells*. 2023;18(4):483–486. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623458>

Received: 15.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00327.

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. Engel JJr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796–803. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
2. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(12):5054–5065. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-12-05054.1999
3. Walter L, Stella N. Cannabinoids and neuroinflammation. *British Journal of Pharmacology*. 2004;141(5): 775–785. doi: 10.1038/sj.bjp.0705667
4. Cheung KAK, Peiris H, Wallace G, et al. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):6079. doi: 10.3390/ijms20236079

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.A. Karan; address: 5A Butlerov street, 117485 Moscow, Russian Federation; e-mail: akartar.n@gmail.ru