

К 100 летию физиологического общества им. И.П. Павлова образом, можно предположить, что H₂S в первую неделю постнатального развития гиппокампа вызывает угнетение сетевой активности, за счет деполяризации мембранного потенциала нейронов и угнетения NMDA-рецепторов GluN1/2B субъединицей.

Работа поддержана грантом РФФ 14-15-00618

Список литературы.

1. Abe K, Kimura H (1996). The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. / Abe K, Kimura H. // J Neurosci. – 1996. - Vol. 16. – P. 1066–1071.
2. Bruinjtjes JJ. Hippocampal Cystathionine beta synthase in young and aged mice. / Bruinjtjes JJ, Henning RH, Douwenga W, van der Zee EA // Neurosci letters. – 2014. – Vol. 563. – P. 135–139.
3. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. / Wang R. // Physiol Rev. – 2012. –Vol. 92, № 2. – P. 791–896.
4. Ben-Ari Y. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. / Ben-Ari Y., Cherubini E., Corradetti R., Gaiarsa J. // J. Physiology. – 1989. – Vol. 416. P. 303-325.
5. Ben-Ari Y. The GABAA, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated “menage a trois.” / Ben-Ari Y., Leinekugel X., Caillard O. // TINS. – 1997. – Vol. 20. – P. 523–529.

Abstract.

A.V. Yakovlev, E.D. Kurmasheva, G.F. Sitdikova

EFFECTS OF HYDROGEN SULFIDE ON THE NETWORK ACTIVITY OF RAT HIPPOCAMPAL SLICES DEPENDENT ON NMDA RECEPTORS SUBUNITS COMPOSITION

Kazan Federal University, Dep. of Human and Animal Physiology, Kazan, Russia

During first postnatal week H₂S induces a biphasic effect on network-driven GDPs and neuronal spiking activity, where an initial increase of activity is followed by an inhibition of spontaneous events in rat neonatal hippocampus. NaHS decreases NMDA-mediated currents in neonatal rats without affecting AMPA and GABA responses. The effects of H₂S on NMDA-currents dependent on the subunits composition which explain the age-dependence of H₂S effects in rat hippocampal slices.

Keywords: hydrogen sulfide, hippocampus, NMDA-receptors, neuronal network activity, maturation

УДК: 612.826.4

Г.Ф. Ситдикова, Е.Д. Курмашева, А.В. Яковлев

НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ: АНАЛИЗ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА, НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ГИППОКАМПе И НЕКОТОРЫХ КЛЕТОЧНЫХ МИШЕНЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА

ВО Казанский Федеральный Университет, каф. физиологии человека и животных, Казань, Россия

Резюме. Пренатальная гипергомоцистеинемия ассоциируется с функциональными нарушениями развития и функционирования нервной системы. В настоящей работе исследовали особенности физического и неврологического развития крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией. Кроме того, исследованы электрофизиологические свойства нейронов гиппокампа крыс с моделью пренатальной гипергомоцистеинемией, а также выявлены некоторые клеточные механизмы, лежащих в основе токсических эффектов гомоцистеина.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, крыса, физическое и неврологическое развитие, гиппокамп, сетевая активность.

Гомоцистеин относится к группе эндогенных тиолов, соединений содержащих SH группы, обеспечивающих окислительно-восстановительный баланс клеток. Гомоцистеин синтезируется из незаменимой аминокислоты метионин, и его

концентрация динамически поддерживается в зависимости от пути метаболизма – либо в ходе реакций транссульфурации, либо - реметилирования. Реметилирование гомоцистеина требует наличия витамина В12, как ко-фактора, и фолиевой кислоты. Уровень гомоцистеина также зависит от активности фермента метилтетрагидрофолат редуктаза и цистатионин бета-синтаза (ЦБС). Активность ЦБС зависит от витамина В6, и этот фермент контролирует транссульфирование гомоцистеина в цистатионин [1, с. 459-469]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – состояние, связанное с повышением уровня гомоцистеина в организме, которое может быть связано с увеличением потребления метионина, недостаточностью витаминов группы В/фолиевой кислоты, мутациями генов, кодирующих метаболизм гомоцистеина, применением ряда медикаментов, например, антиэпилептических препаратов, вальпроевой кислоты. Поскольку гомоцистеин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, повышение его уровня будет влиять на развивающийся мозг. Действительно ГГЦ ассоциируется с осложнениями беременности как преэклампсия, дефекты нервной трубки, нарушения связанные с плацентарной недостаточностью [5, с.133-139]. ГГЦ также развивается при старении и является независимым фактором риска различных неврологических заболеваний, таких как возникновение мигрени, инсульт, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. В настоящей работе исследовали физическое развитие и неврологическое созревание крыс в условиях моделирования пренатальной ГГЦ, анализировали сетевую активность и электрофизиологические свойства пирамидных нейронов СА3 зоны гиппокампа *in vitro*. Кроме того, выявлены некоторые клеточные мишени действия гомоцистеина в культуре ГНЗ клеток крысы.

Повышенный уровень гомоцистеина у самок в период беременности вызывал уменьшение массы тела потомства и снижение размера помета, а также более высокую смертность, по сравнению с животными, рожденными от самок контрольной группы [2, с. 133-139; 3, с. 155-158]. Кроме того, анализ соотношения массы мозга к массе тела для крыс к 6 дню постнатального развития (Р6) показал достоверное снижение индекса энцефализации у потомства от крыс с экспериментальной моделью гипергомоцистеинемии. Остальные параметры физического развития крысят (масса тела, время открытия глаз, ушей, прорезывания резцов и появление шерсти) не отличались в обеих группах. При этом у крыс с пренатальной ГГЦ наблюдали задержку возникновения или выполнения некоторых сенсорно-двигательных рефлексов. Для выявления клеточных механизмов нарушений развития при ГГЦ анализировали электрофизиологические свойства пирамидных нейронов СА3 области гиппокампа. Мы не выявили достоверных отличий в величине мембранного потенциала покоя, амплитуде и длительности потенциалов действия, вызываемых в ответ на инъекцию тока. Однако, наблюдалось достоверное снижение порога генерации потенциалов действия и входного сопротивления мембраны, что может лежать в основе более высокой чувствительности нейронов гиппокампа крыс с пренатальной ГГЦ к генерации эпилептоподобных разрядов. В культуре ГНЗ клеток гиппофиза крысы было выявлено усиление активности Са-активируемых калиевых

К 100 летию физиологического общества им. И.П. Павлова каналов в условиях оксидативного стресса и снижение экзоцитоза секреторных гранул, содержащих гормон роста, что может быть одной из причин нарушения роста и развития в условиях хронической ГГЦ [4; с. 3375-3384]. Таким образом, выявлены нарушения созревания мозга крыс, подвергнутых воздействию повышенного уровня гомоцистеина в пренатальном и раннем послеродовом периоде, что лежать в основе дальнейших функциональных нарушений центральной нервной системы и когнитивной дисфункции в более поздние периоды жизни.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-15-00618.

Список литературы.

1. Boldyrev, A. A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity [Текст] / Biochemistry (Moscow. – 2009 – V. 74 – P. 589-598.
2. Baydas, G. Effects of maternal hyperhomocysteinemia induced by high methionine diet on the learning and memory performance in offspring [Текст] / G. Baydas, S. T. Koz, M. Tuzcu, V. S. Nedzvetsky [et al] // Int. J Dev. Neurosci – 2007 – V. 25 – P. 133-139.
3. Gerasimova, E Effects of Maternal Hyperhomocysteinemia on the Early Physical Development and Neurobehavioral Maturation of Rat Offspring [Текст] / E. Gerasimova, O. Yakovleva, G. Burkhanova [et al] // BioNanoSci – 2017 – V. 7(1. – P. 155-158.
4. Gaifullina, A. S. Homocysteine augments BK channel activity and decreases exocytosis of secretory granules in rat GH3 cells. [Текст] / A. S. Gaifullina, A. V. Yakovlev, A. N. Mustafina [et al] // FEBS Lett - 2016 - V. 590(19. – P. 3375-3384.
5. Hague, W. M. Homocysteine and pregnancy [Текст] / W. M. Hague // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol – 2003 – V. 17 – P. 459

Abstract.

G.F. Sitdikova, E.D. Kurmasheva, A.V. Yakovlev

DEVELOPMENTAL IMPAIRMENTS DURING PRENATAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA: THE ANALYSIS OF NEUROLOGICAL STATUS AND NEURONAL ACTIVITY IN HIPPOCAMPUS AND SOME CELLULAR TARGETS OF HOMOCYSTEINE

Kazan Federal University

Prenatal hyperhomocysteinemia is associated with functional disorders of the development and functioning of the nervous system. In the present work, the features of the physical and neurological development of rats with prenatal hyperhomocysteinemia were investigated. In addition, the electrophysiological properties of hippocampal neurons in rats with a model of prenatal hyperhomocysteinemia have been studied, and some cellular mechanisms underlying the toxic effects of homocysteine have been id

Keywords: Hyperhomocysteinemia, rat, physical and neurological development, hippocampus, network activity.