

Хожай Л.И.

Нарушение экспрессии GAT-1- транспортера ГАМК в комплексе Бетцингера в ранний постнатальный период при пренатальном дефиците серотонина

ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»,
г. Санкт-Петербург, Россия

Известно, что нейрохимические вещества, обладающие высокой биологической активностью, такие как серотонин (5-hydroxytryptamine; 5-НТ), γ -аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат, взаимодействуя друг с другом, контролируют многочисленные физиологические функции. Изменения баланса уровней этих соединений в мозге приводит к развитию ряда нейропатологий. γ -аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным синаптическим нейротрансмиттером в центральной нервной системе у млекопитающих и челове-

ка. Одним из основных транспортеров ГАМК является GAT-1, основная функция которого состоит в обратном захвате нейротрансмиттера из межклеточного пространства при синаптической нейротрансмиссии, при этом ее эффективность определяется скоростью обратного захвата медиатора. Известно, что становление дыхательной системы у млекопитающих происходит во время первых трех постнатальных недель. Установлено, что последовательная смена фаз респираторного цикла осуществляется бульбоспинальными нейронами комплекса Бетцингера, которая регулируется различными моноаминами и нейрехимическими веществами, среди которых важными являются ГАМК и серотонин, последний, в свою очередь, модулирует тормозные эффекты ГАМК. Изменение баланса уровней этих нейрехимических соединений может приводить к нарушению респираторной функции, развитию апноэ, брадипноэ, синдрому внезапной детской смерти и т.п. В настоящее время данных о динамике экспрессии GAT1 в комплексе Бетцингера в ранний неонатальный период и ее зависимости от эндогенного уровня серотонина в литературе нет. В связи с этим целью работы явилось исследование экспрессии GAT 1 на ранних постнатальных сроках в норме и при пренатальном дефиците серотонина. Работа выполнена на крысах линии Wistar. Для снижения уровня эндогенного серотонина в пренатальный период использовали метод ингибирования триптофан-гидроксилазы (фермента его синтеза) параклорфенилаланином (пХФА) (Sigma, США). Головной мозг у родившихся крысят исследовали на 5, 9 и 20 постнатальных сутках. Иммуноцитохимическую реакцию на выявление GAT-1 проводили с использованием первичных кроличьих поликлональных антител (anti-GABA transporter 1/ GAT-1) (AbCam, Великобритания). Было показано, что у контрольных крыс в комплексе Бетцингера на всех исследованных сроках выявляется сеть отростков и терминалей в нейропиле и синаптические структуры иммуноположительные на GAT-1. На второй постнатальной неделе значения оптической плотности иммуноокрашивания продукта реакции снижаются (примерно в 2 раза) как в терминалях, так и синаптических структурах. К концу третьей недели эти значения вновь повышаются и примерно соответствуют их уровню на ранних сроках развития, при этом значительно увеличивается численность синаптических структур, содержащих GAT-1. У животных, развивавшихся в условиях пренатального дефицита серотонина, в комплексе Бетцингера на всех сроках исследования было выявлено увеличение (в 1,6-2 раза) значений оптической плотности иммуноокрашивания продукта реакции как в отростках в нейропиле, так и синаптических структурах по сравнению с таковыми в контроле. На второй

постнатальной неделе отмечено достоверное снижение значений оптической плотности иммуноокрашивания, а к концу третьей недели имело место повышение этих значений вновь. Таким образом, снижение уровня эндогенного серотонина в пренатальный период (когда формируются как ГАМКергическая, так и серотонинергическая системы) приводит к увеличению экспрессии транспортного белка GAT-1 в респираторном ядре, что, несомненно, будет влиять на регуляцию функций тормозного нейротрансмиттера. Выявленное отклонение в экспрессии GAT-1 может приводить к развитию респираторной дисфункции, а процесс экспрессии GAT-1 может быть мишенью для фармакологической коррекции тормозных эффектов. Полученные результаты будут способствовать пониманию механизма регуляции экспрессии GAT-1 при формировании респираторных патологий.