

Блокирование NLRP3 инфламмосомы как потенциальный подход к лечению центральной инсулинорезистентности на ранней стадии болезни Альцгеймера

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации
НИИ молекулярной медицины и патобиохимии

Автор: Комлева Юлия Константиновна, д.м.н., доцент yuliakomleva@mail.ru

Соавторы: Хилажева Е. Д., Черных А. И., Потапенко И. В., Шуваев А. Н., Мосягина А. И., Горина Я. В., Лопатина О. Л.

Научный консультант: проф. А.Б. Салмина

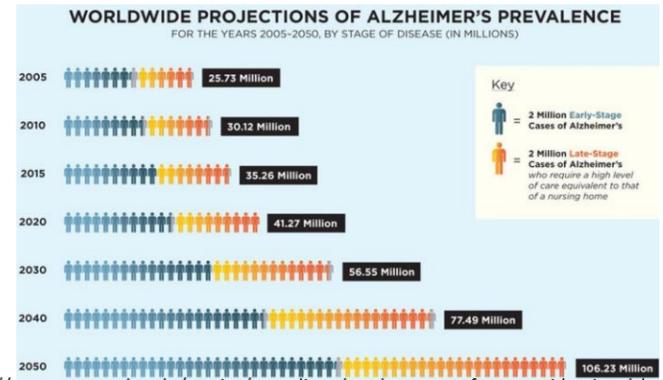
Болезнь Альцгеймера (БА)

Потеря нейронов, отложение внеклеточного бета-амилоида (Аβ) и внутриклеточное гиперфосфорилирование тау-белка в головном мозге

Снижение памяти и обучаемости; и патологическое психическое, эмоциональное состояние и поведение

Деменция и нейродегенерация

Актуальность

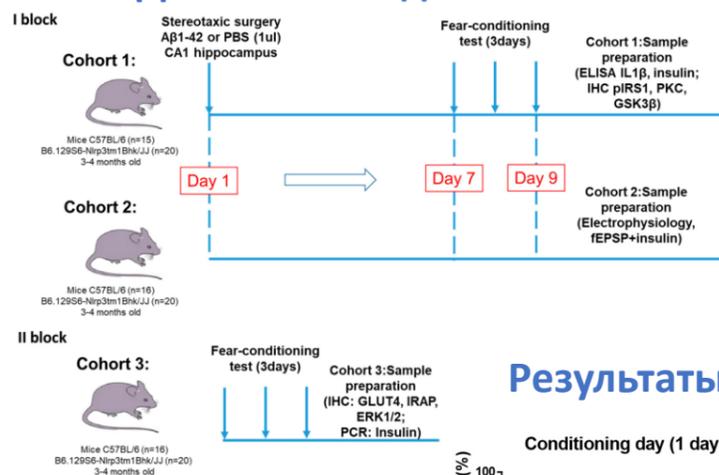


<http://newsroom.ucla.edu/stories/sounding-the-alarm-on-a-future-epidemic-alzheimer-s-disease>

Цель исследования

Изучить роль NLRP3 инфламмосомы при нейродегенерации, происходящей одновременно с инсулинорезистентностью мозга, и ее вклада в прогрессирование эмоциональных расстройств.

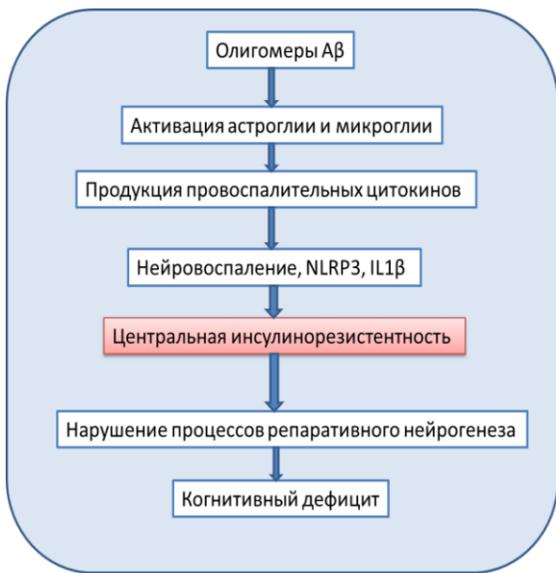
Дизайн исследования



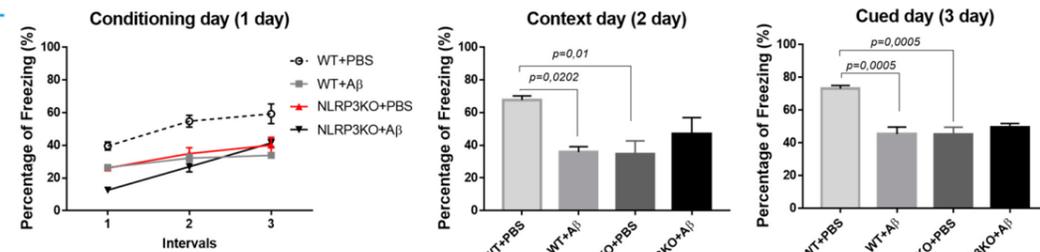
Методы исследования:

1. Стереотаксическая хирургия
2. Поведенческое тестирование
3. Электрофизиология
4. Иммуногистохимия и конфокальная микроскопия
5. Иммуноферментный анализ
6. ПЦР в реальном времени
7. Статистическая обработка

БА и центральная инсулинорезистентность



Результаты



Результаты поведенческого тестирования

Научная новизна

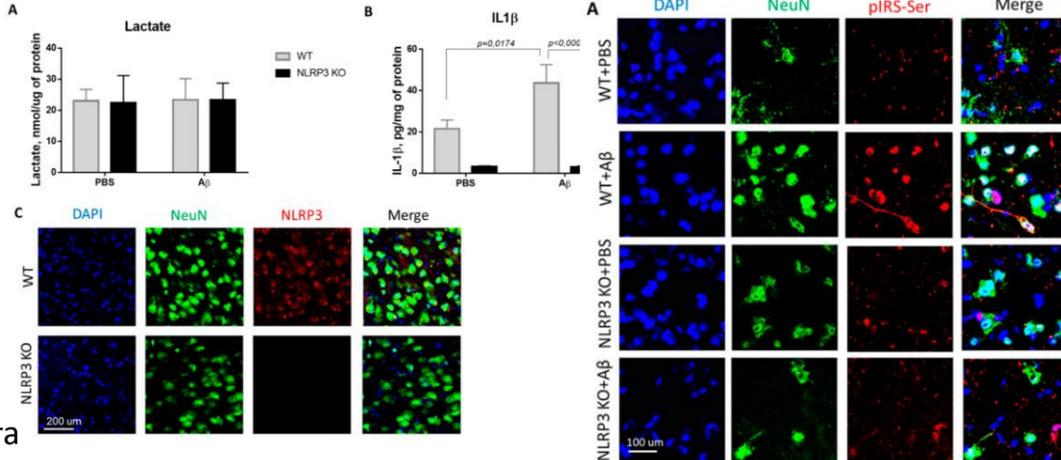
Впервые была описана двойная роль NLRP3 инфламмосомы в норме и при нейродегенерации:

- при высвобождении в гомеостатических условиях в здоровом мозге NLRP3 и IL-1β активируют клетки, стимулируя гликолиз с образованием лактата. Это важно для консолидации долговременной памяти. Подобно действию IL-1β, описанному Goshen и коллегами, мы продемонстрировали, что физиологические уровни NLRP3 способствуют консолидации памяти (Komleva et al., 2021)
- NLRP3 инфламмосомы необходимы для инсулинозависимого транспорта глюкозы в головном мозге. В то же время нокаут NLRP3 улучшает инсулинорезистентность во время развития нейродегенерации. Это отражается в улучшении когнитивных функций и обучении в тесте на кондиционирование страха.

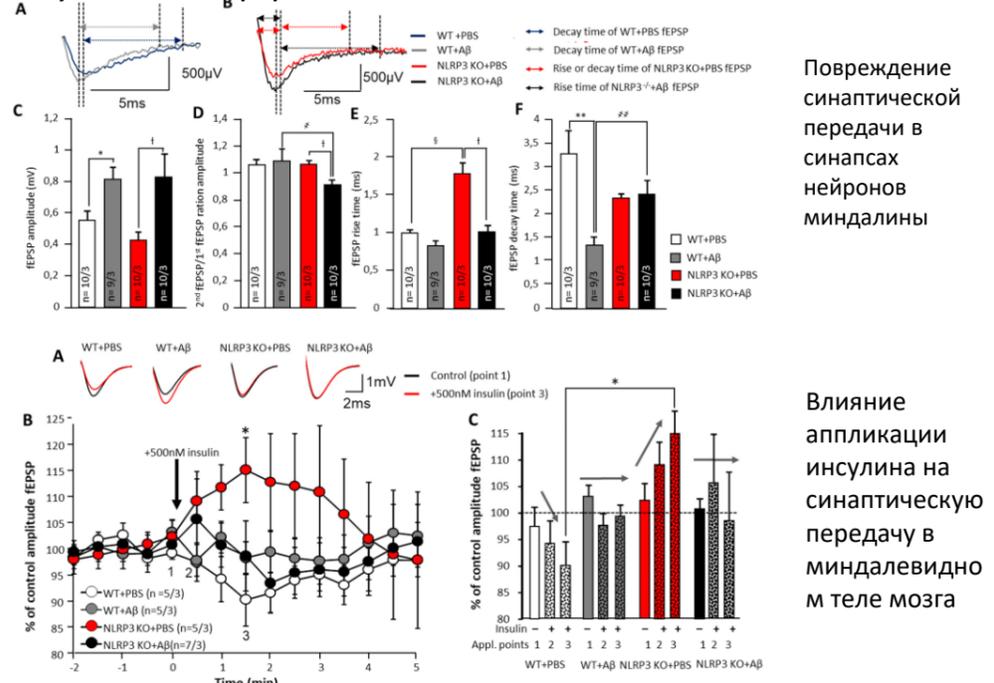
Выводы:

- Таким образом, наши данные показали защитную роль нокаута Nlrp3 в регуляции памяти о страхе и развитии Аβ-индуцированной инсулинорезистентности, обеспечивая новую мишень для клинического лечения нейродегенерации

Результаты ИГХ и ИФА



Результаты электрофизиологического анализа



Повреждение синаптической передачи в синапсах нейронов миндалины

Влияние аппликации инсулина на синаптическую передачу в миндалевидном теле мозга

Komleva, Y.K.; et al., NLRP3 Inflammasome Blocking as a Potential Treatment of Central Insulin Resistance in Early-Stage Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11588. <https://doi.org/10.3390/ijms22111588>.

