

СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИГНАЛИНГА HMGB1-TLR4-MYD88 В ГИППОКАМПЕ МОЗГА ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ ИНЪЕКЦИЯХ ГИНЗЕНОЗИДОВ И РИФАМПИЦИНА

© Никитина Д.Е., Косарева А.М., Исканиева А.Р., Ереско С.О.

Научный руководитель: доцент, с.н.с., к.м.н. Айрапетов Марат Игоревич
Кафедра Фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Косарева Анастасия Михайловна — студентка 4 курса, педиатрический факультет,
Никитина Дарья Евгеньевна — студентка 4 курса, педиатрический факультет.
E-mail: anastasiyakosareva2001@mail.ru

Ключевые слова: нейровоспаление, HMGB1, воздействие алкоголя, повреждение головного мозга, гинзенозиды, рифампицин.

Актуальность исследования: белок HMGB1 реализует пути сигнализации по Myd88-зависимому пути, которые лежат в основе патологических состояний при воздействии этанола на головной мозг. Рифампицин и гинзенозиды оказались потенциальными соединениями с механизмом действия, который производит коррекцию патологического состояния сигнальных путей каскадов реакций при алкоголизации [1, 2, 3, 4].

Цель исследования: определить содержание мРНК гена HMGB1, а также компонентов сигнальных каскадов реакций при длительной. Произвести коррекцию этих механизмов.

Материалы и методы: моделирование производилось на самцах крыс линии Wistar (n=24, по 8 крыс в каждой группе) посредством инъекций 20% раствором этанола в течение 2-х месяцев. Затем производились внутрибрюшинные инъекции гинзенозидов (50 мг/кг) и рифампицина (100 мг/кг) в течение 7 дней, группа контроля получала инъекции физиологического раствора. Извлечение необходимых структур мозга для последующего ПЦР анализа. РНК выделена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ), обратная транскрипция выполнена набором «MMLV RT kit» (Евроген, РФ), ПЦР в реальном времени проводилось в 10 мкл смеси с SYBR Green MIX (Евроген, РФ), праймерами (BioBeagle, РФ). Счет данных производился методом 2 $\Delta\Delta$ CT со статистической обработкой (статистический критерий достоверности — t-критерий Стьюдента).

Результат: при длительной алкоголизации крыс в течение 2 месяцев наблюдалось повышение уровня мРНК HMGB1 в 2,68 раз ($p < 0.005$) в гиппокампе мозга крыс. При этом инъекции гинзенозидов или рифампицина вызвали снижение уровня мРНК HMGB1 до уровня контроля и практически до уровня контроля соответственно ($p < 0.05$). HMGB1 является эндогенным лигандом Toll-подобных рецепторов, либо образует комплексы с молекулами мРНК TLR3 и TLR7, облегчая взаимодействие их с Toll-подобными рецепторами. Результаты нашего исследования показали повышение мРНК генов Toll-подобных рецепторов (TLR3, TLR4, TLR7), при чем уровень мРНК TLR3 повысился в 1,64 раза ($p < 0.05$), мРНК TLR4 в 11,47 раз ($p < 0.005$), TLR7 в 3,18 раза ($p < 0.05$). Инъекции как рифампицина, так и гинзенозидов понизили содержание мРНК TLR7 до уровня контрольных значений. MyD88 является адаптерным белком, который инициирует внутриклеточные сигнальные каскадные реакции от TLR. Его содержание также было повышено в 7,5 раз ($p < 0.005$). Достоверных изменений в стриатуме и прилежащем ядре головного мозга крыс не выявлено.

Выводы: полученные данные говорят о способности гинзенозидов и рифампицина снижать повышенную активность сигналинга HMGB1-TLR7-MyD88 в гиппокампе мозга крыс. Понимание реализации механизмов действия и роли HMGB1 в головном мозге может послужить для применения белка или его компонентов сигнальных каскадов реакций в качестве мишени при коррекции расстройств головного мозга, связанных с длительным воздействием этанола.

Литература

1. Айрапетов М.И., Ереско С.О. и соавт. Употребление алкоголя приводит к активации нейромунной системы посредством белка HMGB1 // Наркология, 2019, № 5, с. 96–102.

2. Айрапетов М.И., Ереско С.О. и соавт. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // Медицинская иммунология, 2020, том 22, выпуск 1, с. 77–86.
3. Айрапетов М.И., Ереско С.О. и соавт. Экспрессия гена HMGB1 изменяется в стриатуме и амигдале мозга крыс при длительной алкоголизации и отмене этанола // Биомедицинская химия, 2021 том 67, выпуск 1, с. 95–99.
4. Пугач, П. В. Иммуноморфологический аспект воздействия эталона / П. В. Пугач, С. В. Круглов, Н. Р. Карелина // Морфология. — 2010. — Т. 137. — № 4. — С. 159. — EDN SXORDT.