

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА УРОВЕНЬ МРНК КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ TLR4-ЗАВИСИМОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ В ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ МОЗГА ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

© Скабелкин Д.А., Полищук П.А., 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: Скабелкин Данила Александрович — студент 4 курса, педиатрический факультет.
E-mail: skabelkindanila7@gmail.ru

Ключевые слова: нейровоспаление, рифампицин, воздействие алкоголя, TLR4.

Актуальность исследования: длительная алкоголизация повреждает ряд структур головного мозга, в том числе и область прилежащего ядра. Предполагается, что система Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) может быть вовлечена в эти события. Рифампицин рассматривается как потенциальный препарат для минимизации последствий нейровоспалительного процесса, активируемого TLR4 [1,2,3].

Цель исследования: оценить уровень мРНК ключевых генов системы TLR4 в прилежащем ядре мозга, а также произвести коррекцию этих механизмов.

Материалы и методы: работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (n=24, в группе по 8 крыс). Моделирование алкоголизации осуществлялось посредством инъекций 20%-го р-ра этанола на протяжении 2 мес. Далее выполнялись внутривентральные инъекции рифампицина (100 мг/кг) в течение 7 дней, группа контроля получала инъекции физ. р-ра. По окончании опыта были взяты образцы головного мозга для последующего анализа экспрессии целевых генов. Суммарная РНК была выделена с помощью Extract RNA (Евроген, РФ). ОТ выполнена набором «MMLV RT kit» (Евроген, РФ). Реал-тайм ПЦР проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green MIX (Евроген, Россия), праймеры (BioBeagle, РФ). Данные были посчитаны методом $2^{-\Delta\Delta CT}$ и статистически обработаны. В качестве статистического критерия достоверности использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты: алкоголизация (2 мес) повысила уровень мРНК TLR4 в 1,8 раз ($p < 0.05$) в прилежащем ядре мозга, содержание мРНК Hmgb1 также было повышено 1,9 раз ($p < 0.05$), в 1,3 раза ($p < 0.05$) был повышен уровень мРНК гена Myd88 (адаптерный белок TLR4, запускающий сигнальный каскад реакций), при этом уровень мРНК Tisam (ген адаптерного белка, запускающего иной сигнальный путь) был снижен в 2,1 раза ($p < 0.05$). Уровень мРНК провоспалительный цитокинов IL1 β и CCL2 повышены на 30% и в 2 раза, соответственно. Введение инъекций рифампицина (100 мг/кг, 7 дней) снизило уровень мРНК TLR4 в 1,3 раза ($p < 0.05$) в прилежащем ядре мозга алкоголизованных крыс, был восстановлен уровень мРНК генов Tisam, Hmgb1 и IL1 β до уровней контрольных значений, уровень мРНК CCL2 снизился на 27%. Так, исследование показало, что рифампицин оказывает корректирующее действие на развивающиеся патофизиологические механизмы в системе TLR4, которые развиваются в условиях длительного потребления этанола, что согласуется с результатами других исследователей, которые отмечают сходные эффекты в отношении рифампицина на иных моделях повреждений головного мозга, а также в исследованиях на культурах клеток..

Выводы: рифампицин (100 мг/кг, 7 дней) обладает нейропротекторным действием, а именно препятствует активации механизмов нейровоспаления в прилежащем ядре мозга длительно алкоголизованных крыс путём изменения TLR4-сигналинга.

Литература

1. Айрапетов М.И., Ереско С.О. и соавт. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциональных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // Медицинская иммунология, 2020, том 22, выпуск 1, с. 77–86.

2. Involvement of TOLL-like receptors in the neuroimmunology of alcoholism. Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Biomed Khim. 2020 May;66(3):208–215. doi: 10.18097/PBMC20206603208.
3. Xiaohui Wang, Peter M. Grace, Michael N. Pham, Kui Cheng, Keith A. Strand, Christina Smith, Jing Li, Linda R. Watkins, and Hang Yin. Rifampin inhibits Toll- like receptor 4 signaling by targeting myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain. 2013 Jul;27(7):2713–22. doi: 10.1096/fj.12-222992.