

УДК 57.044

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЗИТРОМИЦИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ TLR4-СИГНАЛИЗАЦИИ В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В СОСТОЯНИИ ОТМЕНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА**

Лапаева Д.А. (ИТМО), Бутакова А.В. (ИТМО), Матвеев Н.М. (ФГБНУ «ИЭМ»), Ереско С.О. (ИТМО, ФГБНУ «ИЭМ»)

Научный руководитель – кандидат медицинских наук, доцент Айрапетов М.И. (ФГБНУ «ИЭМ»)

**Введение.** Длительное употребление алкоголя является причиной активации путей нейровоспаления за счет повышения активности TLR-сигнальных внутриклеточных путей. Прилежащее ядро (Nucleus accumbens, NAc) – вентральная часть стриатума головного мозга, является важной частью мезолимбического пути, участвующего в системе внутреннего подкрепления, опосредующей формирование алкогольной аддикции. Имеются сведения о наличии биохимических и молекулярно-генетических изменений в NAc при длительном употреблении алкоголя, однако ключевые механизмы, опосредующие это, остаются не изученными. Есть сведения, что повышенная активность TLR4-сигнализации служит причиной развития нейровоспалительных событий при хронической алкоголизации в ряде структур головного мозга, однако в NAc эти события изучены недостаточно, что и послужило целью эксперимента. Кроме того, в наши задачи входила оценка воздействия азитромицина (AZM) на экспрессию исследуемых нами генов в эксперименте.

**Основная часть.** Моделирование хронической алкоголизации достигалась внутрижелудочным введением 20%-го раствора этанола (2 г/кг, ежедневно) в контрольной и экспериментальной группах в течение 1 мес. По окончании алкоголизации, животным три дня в полость желудка вводили AZM (40 мг/кг, 160 мг/кг). Крысам контрольной группы вводили соответствующий объем водного раствора. Образцы мозга изымали на 7-е сутки отмены алкоголя. Суммарная РНК получена с помощью Extract RNA. ОТ выполнена посредством «MMLV RT kit». Реал-тайм ПЦР проводили в смеси, содержащей SYBR Green MIX и смесь праймеров к целевым генам. Данные были обработаны методом  $2^{\Delta\Delta CT}$ , использовали критерий достоверности Манна-Уитни.

Длительная алкоголизация привела к повышению уровня мРНК TLR4 в прилежащем ядре мозга крыс (в 2,15 раза,  $p \leq 0,05$ ), на 7-е сут. отмены алкоголя уровень мРНК оставался повышенным (в 1,22 раза,  $p \leq 0,05$ ). В группе животных с AZM (40 мг/кг) наблюдалось снижение уровня мРНК TLR4 в 1,65 раза ( $p \leq 0,05$ ) и в группе с AZM (160 мг/кг) снижение в 5,26 раза ( $p \leq 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены и в отношении ключевых провоспалительных цитокинов. В группе длительной алкоголизации и в группе отмены алкоголя был отмечен повышенный уровень экспрессии генов *Il1 $\beta$*  и *Ccl2*, тогда как введение AZM привело к достоверному снижению уровня мРНК данных цитокинов. Кроме того, AZM оказал влияние на содержание мРНК IRF3 и *Hmgb1*. В нашем эксперименте на 7-е сут. отмены наблюдается пониженный уровень мРНК противовоспалительных цитокинов *Il4* и *Il11*, AZM продолжал снижать экспрессию данных генов.

**Выводы.** Полученные данные на модели хронической алкоголизации свидетельствуют о способности AZM вносить изменения дозозависимо в экспрессию генов TLR4-сигнализации в прилежащем ядре головного мозга крыс. В дальнейшем представляется интересным оценить уровень содержания белков к соответствующим мРНК методом ИФА, а также произвести наблюдения на разных сроках отмены длительной алкоголизации.

**Список использованных источников:**

1. Airapetov M, Eresko S, Lebedev A et al. (2021) The role of Toll-like receptors in neurobiology of alcoholism. Biosci Trends 15:74-82.
2. Crews FT, Zou J, Qin L. (2011) Induction of innate immune genes in brain create the neurobiology of addiction. Brain Behav Immun 25:4-12.
3. Harris RA, Bajo M, Bell RL et al. (2017) Genetic and Pharmacologic Manipulation of TLR4 Has Minimal Impact on Ethanol Consumption in Rodents. J Neurosci 37:1139-55.

Автор  Лапчева Д.А.

Научный руководитель  Айрапетов М.И.