

Воздействие рецепторного антагониста IL-1 на нейрогенные факторы воспаления при черепно-мозговой травме

Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., Фомичева Е.Е., Серебряная Н.Б.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Effects of IL-1 receptor antagonist on neurogenic inflammatory factors in traumatic brain injury

Shanin S.N., Filatenkova T.A., Fomicheva E.E., Serebryanaya N.B.

Institute of Experimental Medicine,
Academika Pavlova Str. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) характеризуется как развитием первичной травмы после механического воздействия, так и отложенным вторичным повреждением, определяющим исход посттравматической болезни. Основным фактором вторичного повреждения является нейровоспаление, активность которого после ЧМТ в значительной степени связана с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1β (IL- 1β), IL-6, TNF α и др [1]. Нарушение режима последовательной экспрессии про- и противовоспалительных факторов поддерживается развившейся гипоксией и гибелью (в том числе апоптотической) клеток мозга, следствием чего является длительный выход из поврежденных клеток молекул аларминов (DAMP) и снижение экспрессии нейротрофических факторов (BDNF, NGF и др). Клинические исследования выявили увеличение концентрации в крови пациентов с ЧМТ как аларминов S100A12 и S100B, так и связанных с воспалением цитокинов IL-6, TNF α и С-реактивного белка. При этом с тяжестью травмы положительно коррелировали концентрации белков-аларминов и указанные провоспалительные цитокины [2]. Нормальный ответ в ткани ЦНС на действие воспалительных сигналов, связанных с повреждением после ЧМТ, определяет и последующее усиление экспрессии факторов NGF, BDNF и др, которые стимулируют регенерацию и рост поврежденных нервных клеток. Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что уровни этих факторов снижаются у лиц, получивших ЧМТ [3]. Поскольку развитие нейровоспаления после ЧМТ в значительной степени связано с повышенной продукцией IL-1, для блокирования его избыточной продукции на ранних этапах травматической болезни использовали рекомбинантный цитокин-рецепторный антагонист IL-1 (rIL-1RA). В экспериментальных и пилотных клинических исследованиях был показан позитивный эффект такого лечения, приводивший к снижению

нейровоспаления и развивающегося неврологического дефицита [4].

Целью работы было исследование на модели экспериментальной ЧМТ крыс функционального состояния клеток иммунной системы, а также экспрессии в гипоталамусе генов S100A12, TLR4, NGF и BDNF и возможность коррекции выявленных нарушений препаратом rIL-1RA.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах породы Wistar массой 330–350 г. В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель «падающего груза», также известную как «модель ударного ускорения» в собственной модификации, вызывающую в основном диффузное повреждение мозга: груз массой 115 г падал с высоты 120 см в центр теменной части головы для нанесения травмы средней тяжести у животного. Перед нанесением травмы животные получали эфирный наркоз из расчета 3–5 мл медицинского эфира на 1 кг массы тела в смеси с атмосферным воздухом. Для опытов были сформированы следующие экспериментальные группы: 1 – интактные животные, $n=7$; 2 – животные, перенесшие ЧМТ, $n=7$; 3 – животные, перенесшие ЧМТ, получавшие препарат rIL-1RA, $n=7$. Препарат rIL-1RA (производство ГосНИИОЧБ) в дозе 50 мг/кг массы тела животного вводили подкожно, через час после ЧМТ и еще дважды в течение последующих двух суток (всего три инъекции). Забор материала для исследования осуществлялся на 3-е, 7-е, 14-е сутки после ЧМТ. Функциональную активность лимфоцитов/спленоцитов оценивали по показателям естественной цитотоксичности NK-клеток и пролиферативной активности спленоцитов. Экспрессию генов определяли методом RT-PCR с обратной транскрипцией.

Результаты. После ЧМТ цитотоксичность NK-клеток существенно снижалась на 3-й и 7-й дни (на 55%, $p<0,05$) и восстанавливалась до исходных значений к 14-му дню. У животных, пролеченных rIL-1RA, угнетение

цитотоксичности НК-клеток также отмечалось на 3-й и 7-й дни, но было существенно меньшим (снижение на 30%, и 20% соответственно, $p < 0,05$ по сравнению с показателем у контрольных крыс, не получавших гIL-1RA). ЧМТ также угнетала пролиферативную активность спленоцитов, стимулированную субоптимальной дозой Кон А на всех этапах регистрации, а при усиленной активации Кон А совместно и IL-1 β только на 3 и 7 дни после нанесения травмы ($p < 0,05$ в обоих случаях). У животных с ЧМТ, пролеченных IL-1RA, индекс стимуляции пролиферации (ИС) был существенно выше, чем у не леченых животных уже на 3-й и 7-й дни после ЧМТ на 30 и 44% ($p < 0,05$ в обоих случаях), на 14-й день различия по показателю ИС между не лечеными и животными, получавшими гIL-1RA, в случае применения усиленного стимуляционного сигнала (Кон А + IL-1 β) составили уже только всего на 13%. Интересно, что в гипоталамусе травмированных крыс на 7-е сутки после ЧМТ экспрессия гена S100A12 была значительно повышенной, в то время как у животных, пролеченных гIL-1RA, экспрессия гена этого алармина была существенно более низкой. Статистических различий по экспрессии гена TLR4 между изучаемыми группами травмированных крыс не было выявлено. Экспрессия генов нейротрофических факторов NGF и BDNF в гипоталамусе на 7 сутки после ЧМТ значимо увеличилась у травмированных животных, при этом при введении препарата гIL-1RA травмированным животным наблюдаемое увеличение уровня экспрессии тестируемых генов было существенно меньшим, чем у травмированных животных без введения препарата, однако по отношению к уровню интактных крыс изменения были разнонаправленными: экспрессия гена NGF снижалась, а экспрессия гена BDNF оставалась повышенной.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что ЧМТ угнетает активность лимфоцитов по тестируемым показателям, что может быть приводить к на-

рушению регуляции ими воспалительных клеток в сосудах ЦНС. В гипоталамусе, вовлеченном в регуляцию нейровоспаления, у травмированных крыс, наблюдается повышение активности генов S100A12, NGF и BDNF. Введение гIL-1RA способствовало восстановлению активности лимфоцитов, а в гипоталамус приводило к снижению экспрессии гена S100A12 до уровня интактных животных, экспрессия гена BDNF снижалась существенно, но оставалась выше, чем у интактных крыс, а экспрессия гена NGF снижалась до уровня существенно более низкого, чем у интактных животных. Таким образом, ЧМТ приводит к избыточной и длительной индукции провоспалительных DAMP, которая накладывается на компенсаторное повышение экспрессии нейротрофических факторов. Представляется, что при введении препарата гIL-1RA после ЧМТ угнетается избыточная продукция IL-1 [5], что уменьшает выраженность вторичного воспаления и создает лучшие условия для нейрорепарации.

Список литературы

1. Schimmel S.J., Acosta S., Lozano D. Neuroinflammation in traumatic brain injury: A chronic response to an acute injury. *Brain Circ.* 2017; 3(3): 135–142. DOI: 10.4103/bc.bc_18_17
2. Feng M.J., Ning W.B., Wang W., Lv Z.H., Liu X.B., Zhu Y., Gao W., Jin H.Z., Gao S.S. Serum S100A12 as a prognostic biomarker of severe traumatic brain injury. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 480: 84–91. DOI: 10.1016/j.cca.2018.01.044
3. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология.* 2015; 11(3): 45–53.
4. Clausen B.H., Lambertsen K.L., Dagnæs-Hansen F., Babcock A.A., von Linstow C.U., Meldgaard M., Kristensen B.W., Deierborg T., Finsen B. Cell therapy centered on IL-1Ra is neuroprotective in experimental stroke. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(5): 775–791. DOI: 10.1007/s00401-016-1541-5
5. Jarrahi A., Braun M., Ahluwalia M., Gupta R.V., Wilson M., Munie S., Ahluwalia P., Vender J.R., Vale F.L., Dhandapani K.M., Vaibhav K. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines.* 2020; 8(10): 389. DOI: 10.3390/biomedicines8100389